

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Reincke

**Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei
geköhlten Patienten – Welche Rolle spielen die Biomarker?**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Zellner

aus

München

Jahr

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Matthias Angstwurm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Scherer

Priv. Doz. Dr Thomas Berghaus

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2014

Eidesstattliche Versicherung

Zellner, Tobias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten - Welche Rolle spielen die Biomarker

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Muenchen, 22.06.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis:

1. Die Geschichte der kardiopulmonalen Reanimation	2
1.1. Epidemiologie	4
1.2. Das Post-Cardiac-Arrest-Resuscitation Syndrome (PCRS)	5
1.2.1. Systemic Ischemia/Reperfusion response	5
1.2.1.1. Systemische Inflammationsreaktion	5
1.2.1.2. Hyperkoagulabilität	6
1.2.1.3. Endothelschädigung	6
1.2.1.4. Mikrozirkulationsstörung	6
1.2.1.5. Nebenniereninsuffizienz (NNI)	6
1.2.2. Myokardiale Dysfunktion	7
1.2.3. Brain injury	8
1.2.4. Persistent precipitating pathology	8
1.3. Probleme im PCRS	8
1.3.1. Hyperthermie	8
1.3.2. Glukose	9
1.3.3. Krampfanfälle	9
1.3.4. Hyperoxämie	9
1.4. Die Komplexität des PCRS	9
1.5. Ein umfassendes Behandlungskonzept	10
1.5.1. Behandlung der reversiblen Ursachen	10
1.5.1.1. Koronare Herzkrankheit (KHK)	10
1.5.1.2. Hämodynamik	11
1.5.1.3. Atemwegsmanagement	12
1.5.1.4. Glukose	12
1.5.1.5. Therapeutische Hypothermie (TH)	12
1.5.1.6. Volumentherapie	13
1.5.2. Prognose	13
1.6. Was sollen wir tun?	14
1.7. Vorschlag einer Standard Operating Procedure (SOP)	14
1.8. Der Vorteil der Standardisierung	14

2. Die Fragestellung	15
3. Das Studiendesign	15
3.1. Material und Methoden	16
3.2. NSE und S-100B	18
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	18
4. Ergebnisse	19
4.1. Abweichungen im Outcome	20
4.2. Patienteneigenschaften	21
4.3. Temperaturverlauf	24
4.4. Laborwerte und Biomarker	25
4.5. ROC-Analyse	29
4.6. Neurologische Untersuchung und Kombination der Biomarker	34
4.7. Flussdiagramm zur Prognose	38
5. Diskussion	39
6. Ein Flussdiagramm zum Vorgehen und SOP	44
7. Limitierungen der Studie	46
8. Verzicht auf die Verwendung von Biomarkern	46
9. Kernaussagen	47
10. Interessenskonflikt und Finanzierung	49
11. Abbildungsverzeichnis	49
12. Tabellenverzeichnis	58
13. Publikationen, Vorträge und Poster	61
14. Referenzen	62
15. Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

ACE = Angiotensine Converting Enzyme

ACS = Akutes Coronarsyndrom

ADLs = activities of daily life = Alltagsaufgaben

AED = Automatisierter Externer Defibrillator

aEEG = Amplitude-integrated EEG

Afib = Atrial fibrillation = Vorhofflimmern

APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ASS = Acetyl-Salicyl-Säure

AUC = Area under the curve

AT1 = Angiotensin Rezeptor 1

BGA = Blutgasanalyse

CA = Cardiac Arrest = Herz-Kreislauf-Stillstand

CCT = Computertomographie des Kopfs (cerebrale Computertomographie)

CPC = Cerebral Performance Category

CPR = Cardio-Pulmonary Resuscitation = Kardiopulmonale Reanimation

CT = Computertomographie

CVVHD = Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse

CVVHDF = Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration

CVVHF = Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration

DNI = Do-not-intubate

DNR = Do-not-resuscitate

ECMO = Extracorporale Membranoxygenierung

EEG = Elektroenzephalogramm

EF = Ejektionsfraktion

EKG = Elektrokardiogramm

ERC = European Resuscitation Council

FNR = Falsch-Negativ-Rate

FPR = Falsch-Positiv-Rate

HACA = Hypothermia after Cardiac Arrest

HD = Hämodialyse

HI = Herzindex

IABP = Intraaortale Ballonpumpe

KHK = Koronare Herzkrankheit

LE = Lungenembolie

MRT = Magnetresonanztomographie

NIP = Non-Invasive Pressure = Nicht-invasive Blutdruckmessung
NIV = Non-Invasive Ventilation = Nicht-invasive Beatmung
NNI = Nebenniereninsuffizienz
NSE = Neuronen-spezifische Enolase
NSTEMI = Nicht-ST-Segment-elevations-Myokardinfarkt
N20 = Positiver Ausschlag 20 ms nach Auslösen eines SSEP
N70 = Positiver Ausschlag 70 ms nach Auslösen eines SSEP
PTCA = Perkutane Transluminale Coronarangioplastie
PCRS = Post-cardiac-arrest-resuscitation-syndrom
PEA = Pulslose elektrische Aktivität
pVT = Pulslose Ventrikuläre Tachykardie
ROC = Receiver Operating Characteristic
ROSC = Return of spontaneous circulation
S-100B = Serum Enolase 100B
SaO₂ = Arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS = Systemic Inflammation Response Syndrom
SOP = Standard Operating Procedure
SSEP = Somatosensorisch evoziertes Potential
STEMI = ST-Segment-elevations-Myokardinfarkt
STPPRC = Standardised treatment protocol for post resuscitation care
TEE = Transösophageale Echokardiographie
TH = Therapeutische Hypothermie
TTE = Transthorakale Echokardiographie
TVT = Tiefe Beinvenenthrombose
VF = Ventricular fibrillation = Kammerflimmern
ZVK = Zentraler Venenkatheter

1. Die Geschichte der kardiopulmonalen Reanimation

Seit Jahrhunderten bemüht man sich, Menschen, die keine Lebenszeichen mehr zeigen, wieder ins Leben zurückzurufen. Dabei gab es verschiedene Versuche, leblose Personen durch laute Ansprache, Berührung, Atemspende und Thoraxkompression zu reanimieren.

Lange Zeit bestimmte die Lehre des Galen von Pergamon die Vorstellungen von den Vorgängen im menschlichen Körper. Erst im 17. Jahrhundert wurde Galens Lehre von William Harveys Entdeckung des Blutkreislaufes abgelöst. Dieser beschrieb zum ersten Mal schlüssig und zusammenhängend den Blutkreislauf und die Aufgabe des Herzens als Druckpumpe. Zuvor hatte bereits Andreas Vesalius Galens Fehler aus der Tieranatomie verbessert. Die Londoner Royal Society demonstrierte 1667 die Beatmung anhand des geöffneten Brustkorbs eines Hundes und die dabei sichtbare Belüftung der Lunge. An einem Bergmann führte 1744 der Chirurg Tossach erstmals eine erfolgreiche Mund-zu-Mund-Beatmung durch. Man erkannte die Bedeutung der Atmung für die Wiederbelebung, neue Erkenntnisse wurden jedoch nicht konsequent in der Wiederbelebung umgesetzt.

Im 19. Jahrhundert wurde eine Vielzahl verschiedener manueller Verfahren der Atemspende durch direkte oder indirekte Thoraxkompression ausprobiert und beschrieben, wie etwa die Methode nach Silvester, bei der die Beatmung durch passive Armbewegungen des Patienten praktiziert werden soll.

Auch zur Frage der Herzdruckmassage gab es verschiedene Ansätze. 1904 erschien das Buch „Die Frau als Hausärztin“ von Anna Fischer-Dückelmann, in dem eine Anleitung zur Herzmassage zu finden ist:

„Indirekte Herzmassage: Das Zwerchfell wird beeinflusst, ebenso das Herz, wenn man mit beiden Handflächen die Eingeweide in die Höhe schiebt und nach links aufwärts drückt, dann plötzlich loslässt. – Dadurch wird das Herz hinauf und hinunter geschoben, durch die Erhebung des Zwerchfelles aber die Brusthöhe zuerst verengt, und, wenn es plötzlich wieder herabsinkt,

erweitert. Ist noch ein Funken Leben vorhanden, so sind solche Anregungen wohl imstande, Atmung und Herzschlag wieder in Gang zu bringen. Bei verunglückten Kindern können Frauen diese 'erste Hilfe bei Unglücksfällen' wohl zur Anwendung bringen.“

Sowjetische Mediziner experimentierten Ende der 1930er Jahre mit Wiederbelebungstechniken an Hunden allein durch Blutzufuhr. Ein 1940 in New York gezeigter Werbefilm der Sowjetischen Filmagentur "Experiments in the revival of organisms" demonstriert u. a. neurologische Reaktionen eines abgeschnittenen, aber mit Blut versorgten Hundeschädels sowie die vermeintliche Wiederbelebung eines Hunds nach 10 Minuten Herzstillstand durch eine externe Blutversorgungsmaschine.

Anfang der 1960er Jahre führten verschiedene Forschungsergebnisse zur Entwicklung der im Prinzip bis heute gültigen Reanimationstechnik. 1957 gelang es Greene nachzuweisen, dass mit der Ausatemluft des Helfers ein ausreichender Gasaustausch erzielt werden konnte und dass die Mund-zu-Mund-Beatmung den vorher benutzten Beatmungsverfahren überlegen ist. 1960 erkannte man die Effektivität der äußeren Herzdruckmassage, die zuvor nur als Verfahren bei eröffnetem Brustkorb eingesetzt worden war (William B. Kouwenhoven).

Der entscheidende Schritt erfolgte jedoch durch Peter Safar. Der amerikanische Anästhesist und gebürtige Wiener hatte die geringen Erfolge der bisherigen Methoden erkannt und konnte zeigen, dass eine Kombination aus Herzdruckmassage und Beatmung höhere Erfolgsraten aufweist. Dazu erprobte er die Wirksamkeit seiner kardiopulmonalen Reanimation an freiwilligen Kollegen aus seinem Forschungsteam. Aufgrund dieser Forschungsergebnisse, die die Grundlage der modernen Wiederbelebungstechniken bilden, wird Safar oft auch als „Vater der kardiopulmonalen Reanimation (CRP)“ bezeichnet.

Parallel hierzu war in den 1950er Jahren durch den Ingenieur Hesse und den Arzt Ruben der Beatmungsbeutel erfunden worden. Um die Handhabung des Beutels

üben zu können, entwickelten die beiden Erfinder eine Puppe, die damit beatmet werden konnte. Im Jahre 1960 wurde das Gerät dann um die Funktion der Thoraxkompression und der Mund-zu-Mund-Beatmung ergänzt, so dass das weltweit erste „Übungs-Phantom“ entstanden war.

Die ersten Versuche von Elektroschockbehandlung bei Herzrhythmusstörungen wurden schon in den 1940er Jahren unternommen, anfangs mit Wechselstrom. Zu Beginn der 1960er Jahre sind von dem US-amerikanischen Kardiologen Bernard Lown die Defibrillation und elektrische Kardioversion durch Gleichstrom entwickelt worden. Eine solche Methode war auf Grund des kalten Krieges unabhängig davon schon 1946 in der Sowjetunion beschrieben worden. Die Weiterentwicklung der Defibrillatoren führte in den 1990er Jahren schließlich zu Geräten, die auch zur Anwendung durch den Ersthelfer geeignet sind.

2012 wurde erstmals eine mobile Herz-Lungen-Maschine zur Wiederbelebung verwendet¹.

Nach der erfolgreichen CRP folgt die Post-Reanimations-Phase. Diese stellt eine kritische Phase in der Behandlung von Patienten nach erfolgreicher Reanimation dar, in der vieles zum Überleben und guten neurologischen Outcome beitragen kann.

1.1. Epidemiologie

Insgesamt erleiden in Deutschland ca. 40-90/100 000 Einwohner pro Jahr einen plötzlichen Herzstillstand (cardiac arrest, CA)¹. Der Erfolg der Reanimation (CRP) liegt wesentlich an der no-flow oder low-flow Zeit, daran, ob der Kollaps beobachtet wurde oder nicht, der Laienreanimation und der frühzeitigen elektrischen Defibrillation. Gründe für die Reanimation sind in 50% ein akutes Coronarsyndrom (ACS, 50%), Rhythmusstörungen (20%), eine Lungenembolie (LE, 5%),

¹Nach: http://de.wikipedia.org/wiki/Herz-Lungen-Wiederbelebung#Geschichte_der_Wiederbelebung&Kardiothoraxkompression_zu_reanimieren

Intoxikation (20%), Sepsis, metabolische Entgleisungen (Elektrolyte) oder Entgleisung des Blutzuckers (5%), Hypoxämie oder intrazerebrale Veränderungen. Leider sterben weiterhin mehr als 40% der Patienten trotz primär erfolgreicher Reanimation und return of spontaneous circulation (ROSC) im Krankenhaus. Insgesamt hat ein plötzlicher Herztod eine Mortalität von bis zu 93% und gehört damit zu einer der häufigsten Todesursachen. Der Grund für die hohe Mortalität nach ROSC ist das Post-cardiac-arrest-resuscitation-syndrom (PCRS)² mit den folgenden vier pathophysiologischen Prinzipien: Brain injury (Hirnverletzung), myocardial dysfunction (Dysfunktion des Myokards), reperfusion response (Reperfusionssyndrom) und persistent precipitating pathology (persistierende im Vordergrund stehende Pathologie).

1.2.1. Das Post-Cardiac-Arrest-Resuscitation-Syndrome (PCRS)

Die Komplikationen nach Reanimation werden unter dem Überbegriff des Post-Cardiac-Arrest-Resuscitation-Syndrome (PCRS) zusammengefasst.

1.2.1. Systemic Ischemia/Reperfusion response

Der Herzkreislaufstillstand führt im Gewebe zu Ischämie und dann zur Nekrose. Durch die CPR kommt es zur Reperfusion und dadurch zur Apoptose und Inflammation.

1.2.1.1. Systemische Inflammationsreaktion

Nach Reanimation mit ROSC erfüllen 60-70% der Patienten mindestens zwei Kriterien des Systemic Inflammation Response Syndroms (SIRS)², 50-60% der Patienten sind hämodynamisch instabil und 50-70% der Patienten entwickeln eine Infektion unklarer Genese.³ Alle diese Zustände sind behandelbar, zur Behandlung

² http://de.wikipedia.org/wiki/Systemisches_inflammatorisches_Response-Syndrom

siehe unten. Die ausgeschütteten Zytokine vermitteln die Inflamationsreaktion, es entwickelt sich aber auch eine Endotoxintoleranz, die zum Schutz vor Inflammation, aber auch zur Immunsuppression führt.⁴

1.2.1.2. Hyperkoagulabilität

Patienten haben nach einer erfolgreichen Gerinnung eine systemische Gerinnungsaktivierung. Anders als man sich denken würde, ist aber die Fibrinolyse bei Patienten mit schlechtem Outcome weniger aktiviert als bei Patienten mit gutem Outcome.⁵

1.2.1.3. Endothelschädigung

Beim PCRS steigt die Anzahl an Adhäsionsmolekülen, es wurde auch eine Endothelschädigung nachgewiesen. Es wurde ein Anstieg der direkten Marker einer endothelialen Verletzung anhand von zirkulierenden Endothelzellen, endothelialen Mikropartikeln und endothelialen Progenitorzellen nachgewiesen^{6,7}.

1.2.1.4. Mikrozirkulationsstörung

Patienten mit schlechtem Outcome leiden eher an einer Mikrozirkulationsstörung, was mit infrarot gemessen wurde (die recovery slopes sind niedriger). Außerdem leiden die Patienten an einer verminderten Gewebeoxygenierung.^{8,9}

1.2.1.5. Nebenniereninsuffizienz (NNI)

Es konnte ein verminderter Kortisol-Spiegel bei schlechtem Outcome nachgewiesen werden, woraus eine Nebenniereninsuffizienz abzuleiten ist.¹⁰ Es wäre möglich, dass bei schlechtem Outcome das response syndrom der Nebennieren ausgeprägter bzw. überschießender ist und deshalb gedämpft wird. Hierzu gibt es allerdings noch keine Studien.

1.2.2. Myokardiale Dysfunktion

Nach einer erfolgreichen Reanimation haben Patienten eine global reduzierte Funktion, einen dilatierten linken Ventrikel und weitere Zeichen der myokardialen Dysfunktion, die in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) oder der transösophagealen Echokardiographie (TEE) gesehen werden können.¹¹

Bei diesen Patienten kommt es außerdem zum sogenannten "Myocardial stunning", das zur globalen Hypokinesie führt.

In einer Studie wurde die Hämodynamik über drei Tage nach Reanimation gemessen. Patienten mit gutem Outcome hatten initial einen stark gesunkenen Herzindex (HI), der nach einer Weile wieder auf normale Werte ansteigt. Es handelt sich also um einen transienten Abfall des HI. Wenn kein Wiederanstieg des HI erfolgt, haben die Patienten eine schlechte Prognose.¹²

In einer weiteren Studie wurde der koronare Blutfluss in der Post-Reanimations-Phase gemessen. Man hat gesehen, dass er nicht reduziert ist. Es handelt sich folglich um ein echtes "stunning"-Phänomen mit schlechter Ejektionsfraktion (EF) trotz normaler Durchblutung.

Es liegt also eine transiente postischämische Funktionsstörung ohne strukturelle Schädigung vor.

Eine Behandlung mit Katecholaminen hält dabei die EF hoch und es konnte eine signifikante Verbesserung der EF durch Inotropika-Gabe gezeigt werden.¹²

1.2.3. Brain injury

Die Ursache liegt in der unterschiedlichen Vulnerabilität der verschiedenen Gehirnareale.

Der Herzkreislaufstillstand führt zur globalen Ischämie, die Ischämie zur Neurodegeneration, zu einer gestörten vaskulären Autoregulation und zum Hirnödem. Dieses Ödem läuft in vier Phasen ab:

Phase I: Multifokaler No Reflow in der Initialphase.

Phase II: Globale Hyperämie 15-30 min nach ROSC.

Phase III: Verzögerte Hypoperfusion ab 30 min nach ROSC, Dauer und Ausmaß der Hypoperfusion ist Prognose-weisend.

Phase IV: Normaler Blutfluss.

1.2.4. Persistent precipitating pathology

Eine zu Grunde liegende Vorerkrankung, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst haben kann, wie z.B. eine Lungenembolie, Rhythmusstörung oder Elektrolyt- oder Glukose-Entgleisung, muss erkannt, diagnostiziert und behandelt werden.

1.3. Probleme im PCRS

Das PCRS hat mehrere Probleme, die behandelt werden müssen: die Hyperthermie, die Glukose-Kontrolle, Krampfanfälle und Hyperoxämie.

1.3.1. Hyperthermie

Eine maximale Körpertemperatur über 39°C in den ersten 24h nach ROSC birgt ein erhöhtes Risiko für einen Hirntod. Sollte dies passieren, sollte eine Hirntoddiagnostik erfolgen. Eine Temperatur über 37°C zieht ein erhöhtes schlechtes Outcome nach sich.¹³

1.3.2. Glukose

Hyperglykämie führt zu einem schlechten neurologischen Outcome. Hypoglykämien sind deshalb ebenfalls zu vermeiden.¹⁴ Es sollte also regelmäßig eine Blutgasuntersuchung (BGA) oder eine Glukose-Stick-Untersuchung durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte die Glukose per Insulin-Perfusor und Bolus-Gabe oder per Glukose-Gabe zwischen 110 und 150 mg/dl gehalten werden.¹⁵

1.3.3. Krampfanfälle

Ein Myoklonus oder Status Epilepticus sagt ein schlechtes Outcome voraus^{3,16}. Ein kontinuierliches elektroenzephalographisches (EEG) Monitoring wird empfohlen. Falls nicht verfügbar, sollte zumindest bei Verdacht auf einen Status Epilepticus ein EEG durchgeführt werden und bei bestehendem Status die Therapie mit Antikonvulsiva je nach Nebenwirkungsprofil und Kontraindikationen begonnen werden.¹⁶

1.3.4. Hyperoxämie

Patienten mit Hyperoxämie hatten einen vermehrten Neuronenschaden in der frühen Reanimationsphase. Daher sollte der SaO₂ zwischen 94-98% liegen, nicht höher. In der BGA sollte der pO₂ nicht über 300 mmHg liegen. Hypoxien sind ebenfalls zu vermeiden, der pO₂ sollte ebenso wenig unter 60 mmHg liegen.¹⁷

1.4. Komplexität des PCRS

Insgesamt handelt es sich beim PCRS um ein sehr komplexes Krankheitsbild, dessen Ursache die Ganzkörper-Ischämie-Reperfusions-Antwort ist. Es sind alle Organe betroffen, allerdings sind viele Störungen reversibel.

1.5. Ein umfassendes Behandlungskonzept

Für die Behandlung des PCRS existieren keine Leitlinien, sondern nur Empfehlungen. Eine strukturierte und standardisierte Behandlung kann dennoch das Outcome verbessern.

1.5.1. Behandlung der reversiblen Ursachen

Die reversiblen Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes müssen identifiziert, diagnostiziert und konsequent behandelt werden.

1.5.1.1. Koronare Herzkrankheit (KHK)

Im Jahre 1997 waren noch 70% der Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes eine KHK, der Abfall erklärt sich durch einen allgemeinen Abfall der KHK in der Bevölkerung durch frühzeitige Diagnose und perkutane transluminale Coronarangioplastie (PTCA). Es gibt nur wenige Untersuchungen von Patienten mit akutem Coronarsyndrom (ACS; Zusammenfassung des ST-Segment-elevations-Myokardinfarkts (STEMI), des Nicht-ST-Segment-elevations-Myokardinfarkts (NSTEMI), der instabilen Angina Pectoris (AP) oder einer neu auftretenden AP) nach Reanimation¹⁸. Empfehlungen existieren nur bei Patienten mit ST-Segment-elevations-Myokardinfarkt (STEMI). Patienten nach Revaskularisation haben dabei ein besseres Überleben.¹⁹

Es sollte dabei nach folgendem Flussdiagramm vorgegangen werden:

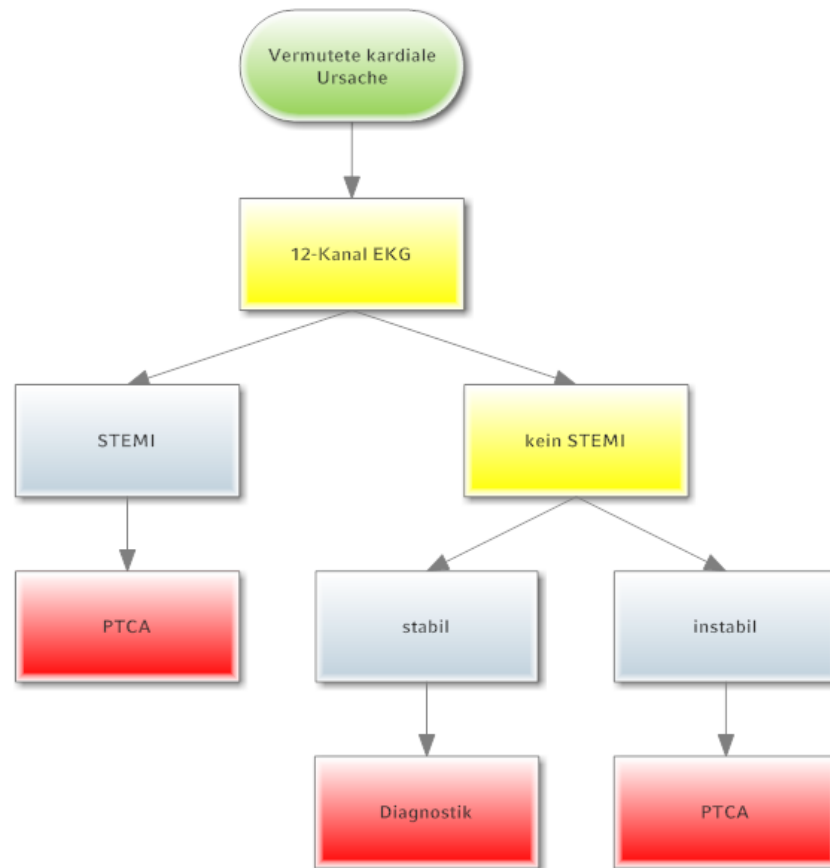


Abbildung 1: Vorgehen bei vermuteter kardialer Ursache

Die myokardiale Post-Reanimations-Dysfunktion sollte mit Katecholaminen behandelt werden, je nach den Messungen nach PiCCO oder Pulmonalkatheter mit Noradrenalin, Suprarenin oder Dobutamin.

1.5.1.2. Hämodynamik

Zum hämodynamischen Monitoring wird folgende Diagnostik empfohlen:
12-Kanal EKG, Echokardiographie, Arterie.

Hämodynamische Ziele sind ein optimierter Blutdruck und Herzzeitvolumen (HZV), ein Persistieren der Urinproduktion und ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von > 65 mmHg.

1.5.1.3. Atemwegsmanagement

Zur Diagnostik werden ein Thorax-Röntgen, eine BGA und die Pulsoxymetrie empfohlen. Des Weiteren wäre eine Kapnographie wünschenswert.

Ziel ist das Sicherstellen eines PaCO_2 von zwischen 35-45 mmHg und eines SaO_2 zwischen 94-98% oder pO_2 zwischen 60-300 mmHg.

1.5.1.3. Glukose

Hypoglykämien nach ROSC sind zu vermeiden, ebenso erhöht eine Hyperglykämie nach ROSC die Mortalität.

Zur Diagnostik sollte eine regelmäßige BGA aus dem arteriellen oder venösen Blut durchgeführt oder per Glukose-Stick gemessen werden. Ziel ist das Einstellen einer Blutglukose zwischen 110 und 150 mg/dl per Insulin-Perfusor, Bolus oder Glukose-Applikation bei Hypoglykämie.

1.5.1.4. Therapeutische Hypothermie (TH)

Post-ROSC TH ist die sogenannte "konventionelle" Kühlung^{4,20}, es gibt auch das Konzept der Intra-CPR TH mit sofortiger Kühlung²¹. Dabei unterscheidet man folgende verschiedenen Phasen:

- Induktion: Sie sollte so schnell wie möglich erfolgen und ist sogar präklinisch möglich und wünschenswert.
- Aufrechterhaltung: In dieser Phase sollte die TH möglichst rückgekoppelt mit engmaschiger Temperaturkontrolle sein.
- Wiedererwärmung: Sie sollte langsam, z.B. passiv, erfolgen und ebenfalls mit engmaschiger Temperaturkontrolle rückgekoppelt sein.

In zwei prospektiven randomisierten Studien wurde die TH direkt nach ROSC durchgeführt, in einer weiteren schon während der CPR. Sowohl Bernard⁴, die Hypothermia after Cardiac Arrest (HACA)-Gruppe²⁰, als auch die Pre-ROSC

IntraNasal Cooling Effectiveness (PRINCE)-Studie²¹ konnten für ihre Patienten einen Vorteil im Überleben und dem neurologischen Outcome zeigen.

Zur frühen Kühlung gibt es nur Daten aus der PRINCE Studie. Diese zeigen, dass die TH so früh wie möglich nach ROSC durchgeführt werden sollte, wenn möglich noch während der Reanimation.

1.5.1.5. Volumentherapie

Es wurde eine Studie wie die von Rivers et al.²² mit MAP und ScvO₂ nach dem integrated Post Cardiac Arrest Resuscitation (PCAR)-protocol durchgeführt²³. Es qualifizierten sich 18 Patienten in der Kontrollgruppe und 20 Patienten in der Interventionsgruppe. Die Early goal-directed haemodynamic optimization lag bei der Studie bei + 5500 ml vs. 1300 ml in historischer Vergleichsgruppe in den ersten 24h. Das Überleben der Patienten, die nach PCAR protocol behandelt wurden, lag bei 44% vs. 22% in der historischen Kontrollgruppe.

1.5.2 Prognose

Die neurologische Prognose sollte nur von "geübten" Neurologen durchgeführt werden²⁴.

Sie sollte nicht anhand der prähospitalen Daten und nicht alleine anhand der NSE gestellt werden.

Bei Patienten mit Krampfanfällen muss man sehr vorsichtig sein, ggf. sollte ein EEG geschrieben werden. Ebenso gilt Vorsicht bei Hypothermie und Sedierung.

"Do-not-resuscitate status or withdrawal of care should not be made before 72h after ROSC"²⁴.

1.6. Was sollen wir tun?

Standardised treatment protocol for post resuscitation care (STPPRC)²⁵: Standardisierte Protokolle haben bessere Überlebenschancen gezeigt – Patienten, die mit STPPRC behandelt wurden, hatten zu 56% ein gutes Outcome vs. 31% bei Patienten, die nicht nach Protokoll behandelt wurden. Es gibt also Vorteile durch Standardisierung.

1.7. Vorschlag einer Standard Operating Procedure (SOP)

Durch eine Standardisierung der Therapie reanimierter Patienten erreicht man den Zieltemperaturbereich schneller. Durch Kühlung in der Notaufnahme sind die Patienten kälter bei Eintreffen auf der Intensivstation und erreichen die Zieltemperatur schneller.

1.8. Vorteil der Standardisierung

Es muss damit gerechnet werden, dass das Aufwachen im Median erst an Tag 2 nach ROSC stattfindet. Der durchschnittliche Todestag ist Tag 5 nach ROSC.

Die Therapie mit TH dauert mindestens 12-24 Stunden, dabei wird üblicherweise Fentanyl, Midazolam oder Propofol als Sedativum und Rocuronium als Muskelrelaxans eingesetzt.

Oft wird fälschlicherweise eine Prognose noch vor Ablauf der 72 Stunden gestellt, die Prognose ist aber erst nach 72 Stunden zuverlässig, falls das Aufwachen der Patienten protrahiert ist, wenn nicht noch später.

Es sollten mindestens 2 unabhängige Prädiktoren zur Erstellung einer Prognose benutzt werden.

Bei Unsicherheit über die Prognose sollte die Entscheidung zur Therapielimitierung um mehrere Tage verschoben werden und es sollten Untersuchungen wiederholt werden. Alle komatösen Patienten sollten mit TH und einer Intensivtherapie behandelt werden, die mindestens 2 Tage dauert.

2. Die Fragestellung

Seit der Einführung der Therapeutischen Hypothermie im Jahr 2002,^{4,20} der allgemeinen Empfehlung für alle reanimierten, komatösen Patienten mit initial schockbarem Rhythmus im Jahr 2005²⁶ und der allgemeinen Empfehlung für alle reanimierten, komatösen Patienten im Jahr 2010²⁷ ist die Prognostizierung sehr viel schwieriger geworden.²⁷

Vor der Einführung der TH in der klinischen Praxis konnte man ab Tag 1 den Pupillen- und Korneareflex und die motorische Antwort untersuchen und evaluieren²⁸. Patienten mit TH-Behandlung werden üblicherweise sediert und relaxiert, um das Muskelzittern zu verhindern²⁹. Dies sind natürlich enorme Confounder für die klassische neurologische Untersuchung und ermöglichen erst wieder eine einwandfreie neurologische Untersuchung mindestens 72h nach ROSC. Biomarker im Serum wie die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und Astroglia-Protein 100B (S-100B) wurden daher als Marker zur Prognostizierung vorgeschlagen³⁰⁻³⁴. Diese Marker wurden auch schon bei Patienten, die mit Hypothermie behandelt wurden, erhoben und sind früher als 72h nach ROSC verfügbar³⁰⁻³⁷.

Das Ziel unserer Studie war es, die Biomarker zu evaluieren und mit der klassischen klinisch-neurologischen Untersuchung zu vergleichen und evtl. Cut-offs für die Biomarker zu etablieren.

3. Das Studiendesign

Die Therapeutische Hypothermie wurde auf unserer Intensivstation im Jahr 2005 als standardisierte Behandlung eingeführt, nachdem sie von den Guidelines des European Resuscitation Council von 2005³⁸ für alle komatösen Patienten nach erfolgreicher elektrischer Defibrillation empfohlen worden ist, also bei schockbaren Initialen Rhythmen (Kammerflimmern (VF) und pulsloser ventrikulärer Tachykardie (pVT)). Wenn ein automatischer externer Defibrillator (AED) initial einen Schock abgab, werteten wir dies auch als schockbaren initialen Rhythmus, auch wenn nicht

klar ist, ob VF oder pVT vorlag. Mit niedrigerer Evidenz wurde die TH für alle Patienten mit nicht schockbarem Initialen Rhythmus (Asystolie oder pulslose elektrische Aktivität (PEA)) empfohlen.

Die Reanimation wurde vom örtlichen Rettungsdienst und Notarzt durchgeführt oder im Krankenhaus vom Herzalarm-Team, jeweils nach den ERC Guidelines 2005³⁸. Die Daten zur Reanimation entnahmen wir den Protokollen der Rettungskräfte vor Ort oder der Klinikärzte, die bei der Reanimation anwesend waren.

3.1. Material und Methoden

Ab 2006 wurde auf unserer Intensivstation standardisiert S-100B bei Aufnahme und an mindestens dem folgenden Tag abgenommen. Des Weiteren wurde NSE standardisiert an Tag 1 und auch an Tag 2 nach ROSC abgenommen, wenn die Patienten weiterhin komatös waren. Dies geschah alles innerhalb der klinischen Routine, die Blutabnahmen erfolgten also immer um ca. 7:00 Uhr. Das Serum wurde mit dem Roche Elecsys S-100B und NSE Reagenzien analysiert (Roche). Bei starker Hämolyse wurde das Ergebnis verworfen und es wurde noch einmal neu Blut abgenommen. Die oberen Grenzwerte für NSE und S-100B wurden von unserem Labor als 16,5 µg/l und 1,05 µg/l angegeben.

Eine neurologische Untersuchung wurde von jedem Schichtarzt einmal pro Tag durchgeführt, also von drei Schichtärzten pro Tag. Des Weiteren wurden von jeder Schwester eine neurologische Untersuchung pro Schicht, also drei Untersuchungen pro Tag, durchgeführt und dokumentiert. Die motorische Antwort wurde als fehlend gewertet, wenn die motorische Skala des Glasgow Coma Score (GCS-M) 1 war (keine motorische Antwort auf einen adäquaten Schmerzreiz). Bei gezielter oder ungezielter motorischer Antwort oder Streck- oder Beuge-Synergismen wurde die motorische Antwort als auslösbar gewertet³⁹.

Patienten wurden mit eiskalter NaCl 0,9% Infusion intravenös (i.v.) und mit Eispacks extern so schnell wie möglich auf eine Temperatur von 32-34°C gekühlt, dabei wurde stündlich die Temperatur gemessen und dokumentiert. Alle Patienten erhielten Adrenalin und/oder Noradrenalin als Katecholamine zur

Kreislaufstabilisierung. Anti-Arrhythmika wurden bei Rhythmusstörungen appliziert und es wurde bei Bedarf elektrisch kardiovertiert (bei Vorhofflimmern (Afib)) oder erneut defibrilliert (bei Kammerflimmern (VF) oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie (pVT)). Die Nierenfunktion wurde bei Bedarf durch kontinuierliche Hämodialyse (CVVHD), -filtration (CVVHF) -diafiltration (CVVHDF) oder intermittierende Hämodialyse (HD) ersetzt. Eine antibiotische Prophylaxe wurde leitliniengerecht durchgeführt und die Atmung wurde durch nicht-invasive (NIV) oder mechanische Beatmung gesichert. Bei einer wahrscheinlichen kardialen Ursache wie z.B. einem Myokardinfarkt wurden eine sofortige Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt und verschlossene Gefäße mit einer PTCA und Stents versorgt. Falls dies im Herzkatheter nicht möglich war, erhielten die Patienten eine Notfall-Bypass-Operation.

Während ihres gesamten Aufenthalts wurden die Patienten in den ersten Tagen durch unseren neurologischen Konsildienst mitbetreut und es wurden bei allen Patienten mit verzögerter Aufwachreaktion Elektroenzephalogramme (EEGs) geschrieben. Bei verzögerter Aufwachreaktion wurde zusätzlich noch eine Bildgebung durchgeführt, üblicherweise ein Computertomogramm des Kopfs (CCT). Eine Erwägung, die Therapieziele von kurativ auf palliativ zu ändern, wurde zusammen mit dem neurologischen Konsildienst und den Angehörigen und gesetzlichen Betreuern diskutiert und entschieden.

Das neurologische Outcome wurde bei der Entlassung – entweder direkt vom Akutkrankenhaus oder der Anschlussheilbehandlung – evaluiert. Überlebende Patienten wurden von uns entweder direkt oder über den Hausarzt kontaktiert und zwar mindestens 6 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Outcome reevaluiert. Das neurologische Outcome wurde unabhängig vom behandelnden Arzt bewertet und nach den Cerebral Performance Categories (CPC) in 1-5 aufgeteilt (1 = gutes neurologisches Ergebnis, keine Behinderung, 2 = moderate Behinderung, kann aber Alltagsaufgaben (ADLs) noch selbstständig durchführen, 3 = schwere Behinderung, kann ADLs nicht ohne externe Hilfe durchführen, 4 = Wachkoma, 5 = Tod)⁴⁰. Alle Patienten wurden in ein „gutes“ und

ein „schlechtes“ Outcome dichotomisiert. Wenn das Ergebnis des CPC 1 oder 2 war, werteten wir dies als gutes neurologisches Outcome, da wir auch der Meinung sind, dass die meisten Angehörigen dies als akzeptables Ergebnis werten würden.

3.2. NSE und S-100B

Die Neuronen-Spezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym, das in Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems, Erythro- und Thrombozyten und neuroendokrinen Zellen vorkommt. Als Enolase spielt sie im Glucose-Stoffwechsel eine Rolle. Durch das Vorkommen in Erythrozyten kann die NSE bei Hämolyse falsch-positiv sein. Eine Erhöhung kann außerdem bei Schädel-Hirn-Trauma, Gehirntumoren, Meningitiden, intrazerebralen Blutungen oder nach Reanimation gemessen werden. Außerdem wird sie von Tumorzellen z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom oder Neuroblastom gebildet und dort in der Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle als Tumormarker genutzt.

S-100B ist ein Protein aus der Familie der S-100 Proteine. Diese Proteine sind allesamt Calcium-bindend. S-100B wird vor allem von Gliazellen gebildet, während die anderen S-100 Proteine von verschiedensten Zellen gebildet werden. Eine Erhöhung des S-100B wurde z.B. nach Schädel-Hirn-Traumata oder Schlaganfällen beobachtet und wird hier diagnostisch benutzt. Histologisch sind bestimmte Tumore S-100-positiv und können daher bei der Diagnostik angefärbt werden.

Die Messung beider Biomarker erfolgt mittels Elektrochemilumineszenz und basiert auf Antigen-Antikörper-Reaktionen.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Bei unserer Studie schlossen wir alle Patienten über 18 Jahre nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ein, die auf unserer internistischen Intensivstation aufgenommen wurden, komatös waren, gekühlt wurden, mindestens eine Nacht auf der Intensivstation überlebten und keine Entscheidung zur Einstellung der Therapie innerhalb der ersten Woche getroffen wurde. Wir schlossen alle Patienten aus, die

innerhalb einer Klinik mit Telemetrie, auf der Intensivstation oder während einer Operation einen Herz-Kreislaufstillstand erlitten. Wir schlossen auch alle Patienten aus, die Patientenverfügungen (PV), Do-not-resuscitate (DNR) oder do-not-intubate (DNI) Anweisungen hatten.

Die kontinuierlichen und normal verteilten Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei nicht normal verteilten Daten sind sie als Median und Range angegeben. Kategorische Daten sind als Anzahl und Prozentsatz angegeben. Unterschiede in den kontinuierlichen Daten wurden mit dem nicht gepaarten T-Test getestet. Kategorische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test getestet. Die Statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics 20.0 (IBM) durchgeführt. $P < 0,05$ wurde als Signifikanzniveau des Alpha-Fehlers festgelegt.

4. Ergebnisse

Insgesamt haben wir von Juni 2007 bis Juni 2012 123 reanimierte Patienten in unsere Studie aufgenommen. Diese Patienten hatten einen Herz-Kreislauf-Stillstand mit CPR, ROSC, wurden gekühlt, haben die erste Nacht auf der Intensivstation überlebt und ihre Akte war vollständig im Archiv abgelegt worden.

4.1. Abweichungen im Outcome

Von den 12 Patienten aus dem Jahr 2007 hatten 8 Patienten (67%) ein schlechtes Outcome. Von den 23 Patienten im Jahr 2008 hatten nur noch 11 (47%) ein schlechtes Outcome. Im Jahr 2009 hatten dann sogar nur noch 10 der 22 Patienten (45%) ein schlechtes Outcome. Dies änderte sich im Jahr 2010, in diesem Jahr hatten wieder 8 der 16 Patienten (50%) ein schlechtes Outcome, dies blieb im Jahr 2011 konstant bei 14 von 28 Patienten (50%) mit schlechtem Outcome und steigerte sich sogar noch im Jahr 2012 auf 11 von 20 Patienten (55%) mit schlechtem neurologischem Outcome.

Insgesamt erreichten 53 Patienten (43%) ein gutes neurologisches Ergebnis, 8 Patienten (6%) hatten eine leichte Behinderung. Damit hatten 61 Patienten (50%) gemäß unserer Dichotomisierung ein gutes neurologisches Outcome. 2 Patienten (2%) hatten eine schwere Behinderung, 1 Patient (1%) war im Wachkoma und 59 Patienten (48%) waren gestorben. Damit hatten 62 Patienten (50%) ein schlechtes neurologisches Outcome.

	Outcome CPC									
Jahr	Gutes Ergebnis		Leichte Behinderung		Schwere Behinderung		Koma		Tod	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2007	3	25.0%	1	8.3%	1	8.3%	0	0.0%	7	58.3%
2008	10	43.5%	2	8.7%	0	0.0%	0	0.0%	11	47.8%
2009	11	50.0%	1	4.5%	0	0.0%	1	4.5%	9	40.9%
2010	7	43.8%	1	6.2%	0	0.0%	0	0.0%	8	50.0%
2011	14	46.7%	2	6.7%	1	3.3%	0	0.0%	13	43.3%
2012	8	40.0%	1	5.0%	0	0.0%	0	0.0%	11	55.0%

Tabelle 1: Outcome der Patienten nach Aufnahmejahr

Dabei muss man beachten, dass sich auch die Charakteristika und die Behandlung der Patienten in den Jahren 2007 bis 2012 geändert haben. So gab es am Anfang noch Schwierigkeiten, mit der gerade erst eingeführten Kühlung alle Patienten auf die Zieltemperatur von 34°C zu bringen. Im Jahr 2008 erreichten beispielsweise nur

16 der 23 Patienten (70%) die Zieltemperatur. Dies verbesserte sich zunehmend, sodass in den Jahren 2011 und 2012 100% der Patienten auf die Zieltemperatur gekühlt werden konnten. Im Jahre 2010 wurde vom ERC mit niedriger Evidenz auch empfohlen, Patienten mit initial nicht schockbarem Rhythmus (Asystolie oder pulslose elektrische Aktivität (PEA)) zu kühlen. Diese Patienten haben per se ein schlechteres Outcome. Die Anzahl dieser Patienten erhöhte sich aber auf Grund dieser Empfehlungen schlagartig von vorher 14-25% auf dann 37-50% der Patienten und erklärt damit auch den Anstieg des schlechten Outcomes. Zudem wurde in den Jahren 2007 bis 2011 in München eine Studie durchgeführt, bei der auf jedem Notarzteinsatzfahrzeug (NEF) ein LUCAS zur maschinellen CPR zur Verfügung stand. Im Jahr 2011 endete diese Studie, dadurch war im Jahr 2012 nicht mehr bei jeder Reanimation ein LUCAS verfügbar. Obwohl bisher in keiner Studie ein Überlebensvorteil durch eine Reanimation mit einem LUCAS gezeigt werden konnte, könnte auch dies die schlechteren Outcomes insbesondere im Jahr 2012 erklären.

	Initialer Rhythmus				TH nach 24h erreicht			
	Nicht schockbar		Schockbar		Nein		Ja	
Jahr	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2007	3	25.0%	9	75.0%	1	8.3%	11	91.7%
2008	6	26.1%	17	73.9%	7	30.4%	16	69.6%
2009	3	14.3%	18	85.7%	0	0.0%	21	100.0%
2010	6	37.5%	10	62.5%	2	13.3%	13	86.7%
2011	13	43.3%	17	56.7%	0	0.0%	27	100.0%
2012	10	50.0%	10	50.0%	0	0.0%	19	100.0%

Tabelle 2: Patientencharakteristika nach Aufnahmejahr

4.2. Patienteneigenschaften

Die in unserer Studie eingeschlossenen Patienten waren im Schnitt 63 Jahre alt, zur Mehrzahl männlich (80%) und hatten zu 90% einen Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb eines Krankenhauses. In 75% der Fälle wurde der Kollaps beobachtet,

allerdings fand nur in 55% eine Reanimation durch Laien statt. Der initiale Rhythmus war in 66% der Fälle schockbar (Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie (pVT)) und vom Notarzt wurde zwischen 0 und 45 mg Adrenalin (Suprarenin) verabreicht. 30% der Patienten hatten eine bekannte chronische Krankheit nach APACHE II und der APACHE II Score bei Aufnahme lag bei unseren Patienten im Schnitt bei 36⁴¹. Die Patienten waren bei Aufnahme hypotherm mit einer Körpertemperatur von 35,7°C, nach der Behandlung mit TH war die maximale Temperatur der Patienten im Schnitt 38,1°C. Insgesamt wurde die Zieltemperatur von 34°C bei 92% der Patienten erreicht und nur 31% der Patienten entwickelten trotz fiebersenkender Therapie ein Fieber von > 38,5°C nach der Behandlung mit TH.

Signifikante Unterschiede in den Charakteristika zwischen den Patienten mit gutem oder schlechtem neurologischem Outcome zeigten sich bei den beobachteten Kollapsen, hier hatten 85% der Patienten mit gutem Outcome einen beobachteten Herz-Kreislauf-Stillstand, hingegen hatten nur 65% der Patienten mit schlechtem Outcome einen beobachteten Kollaps. Ein entscheidender Faktor war zudem der initiale Rhythmus: Bei den Patienten mit gutem Outcome hatten 82% einen schockbaren Rhythmus, bei den Patienten mit schlechtem Outcome hatten nur 51% einen initial schockbaren Rhythmus. Patienten mit gutem Outcome hatten außerdem mit im Schnitt 34 Punkten einen niedrigeren APACHE II Score bei Aufnahme auf die Intensivstation als mit 37 Punkten die Patienten mit schlechtem Outcome⁴¹. Die durchschnittlich applizierte Adrenalindosis während der CPR war ebenfalls bei den Patienten mit schlechtem Outcome mit im Median 4 mg höher als die der Patienten mit gutem Outcome mit 2 mg. Dies war allerdings mit $P = 0,051$ knapp nicht mehr signifikant.

Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten
Welche Rolle spielen die Biomarker?

			Outcome		
		Alle (n=123)	Schlecht(n=62)	Gut (n=61)	P
Alter bei Aufnahme in Jahren		63 ± 14	64 ± 15	61 ± 14	0.166
Geschlecht	Frauen, n (%)	25 (20.3%)	16 (28.8%)	9 (14.8%)	0.128
Kreislaufstillstand im Krankenhaus	Nein, n (%)	110 (89.4%)	53 (85.5%)	57 (93.4%)	0.151
Kreislaufstillstand beobachtet	Ja, n (%)	92 (74.8%)	40 (64.5%)	52 (85.2%)	0.008*
CPR durch Laien	Ja, n (%)	68 (55.7%)	31 (50.8%)	37 (60.7%)	0.274
Initialer Rhythmus	Schock, n (%)	81 (66.4%)	31 (50.8%)	50 (82.0%)	<0.001*
Verabreichte Adrenalinosis während CPR in mg		3.0 (0.0 – 45.0)	4.0 (0.0 – 25.0)	2.0 (0.0 – 45.0)	0.051
Bekannte chronische Krankheit	Ja, n (%)	37 (30.1%)	21 (33.9%)	16 (26.2%)	0.356
APACHE II bei Aufnahme		36 ± 5	37 ± 5	34 ± 4	0.001*
Temperatur bei Aufnahme in °C		35.7 ± 1.2	35.6 ± 1.2	35.9 ± 1.1	0.204
Max. Temperatur nach Behandlung mit TH in °C		38.1 ± 1.0	38.2 ± 0.7	38.1 ± 0.9	0.607
Zieltemperatur nach 24h erreicht	Ja, n (%)	107 (91.5%)	57 (93.4%)	50 (89.3%)	0.422
Fieber (>38,5 °C) nach TH	Ja, n (%)	35 (30.7%)	21 (36.2%)	14 (25.0%)	0.195

Tabelle 3: Patientencharakteristika nach Outcome

4.3. Temperaturverlauf

Unsere Patienten waren bei Ankunft auf der Intensivstation hypotherm mit einer Durchschnittstemperatur von 35,7°C. Präklinische Kühlung erfolgte in der Regel nicht. Die Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome waren dabei etwas kälter mit 35,6°C als die mit gutem Outcome mit 35,9°C. Die Patienten mit schlechtem Outcome ließen sich auch schneller kühlen und wurden auch mit Hypothermie-Behandlung kälter.

Nach abgeschlossener Hypothermie-Behandlung entwickelten die meisten Patienten eine erhöhte Körperkerntemperatur von im Schnitt 38,1°C, hier gab es keinen Unterschied zwischen den Patienten mit gutem oder schlechtem Outcome. Insgesamt entwickelten 31% der Patienten trotz fiebersenkender Therapie ein Fieber > 38,5°C, wobei Patienten mit schlechtem Outcome mit 36% öfter ein Fieber entwickelten als die Patienten mit gutem Outcome, hier waren es nur 25% der Patienten.

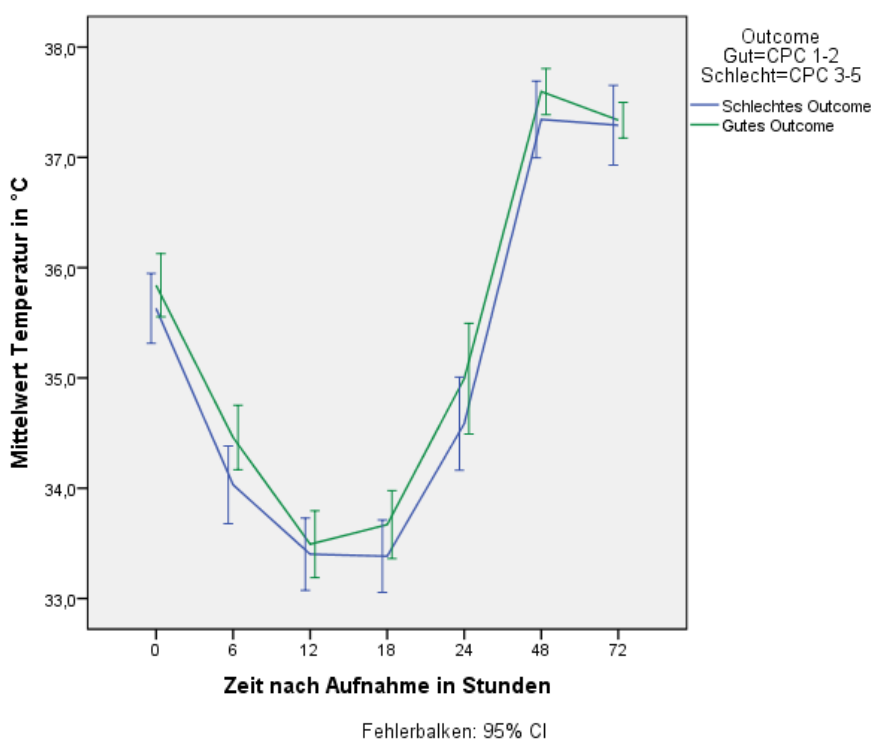


Abbildung 2: Temperaturverlauf der Patienten je nach Outcome

Insgesamt gab es also keine signifikanten Unterschiede im Temperaturverlauf, die einen zuverlässigen Hinweis auf die neurologische Prognose geben.

4.4. Laborwerte und Biomarker

Wir haben bei Aufnahme Laktat und S-100B gemessen, hier lagen bei dem Laktat Messergebnisse von 118 Patienten vor, beim S-100B hatten wir Messungen bei 114 Patienten. Am Tag 1 nach Aufnahme haben wir NSE und S-100B bestimmt, hier lagen 103 und 113 Messwerte vor. Wenn Patienten an Tag 2 weiterhin im Koma lagen, haben wir einen zweiten NSE Wert bestimmt, hier lagen für 84 Patienten Ergebnisse vor.

Bei allen Laborwerten konnten wir signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit gutem und schlechtem neurologischem Outcome sehen. Der Unterschied war am größten beim NSE an Tag 2 und am kleinsten beim NSE an Tag 1.

		Outcome		
	Alle (n=123)	Schlecht (n=62)	Gut (n=61)	P
Laktat bei Aufnahme in mg/dl (n=118)	9.7 ± 5.0	11.4 ± 5.4	8.1 ± 4.0	0.001*
S-100B bei Aufnahme in µg/l (n=114)	2.699 ± 2.769	3.451 ± 3.128	1.974 ± 2.160	0.004*
S-100B an Tag 1 in µg/l (n=113)	1.196 ± 3.231	2.071 ± 4.366	0.336 ± 0.800	0.004*
NSE an Tag 1 in µg/l (n=103)	56.6 ± 121.1	83.5 ± 163.8	28.1 ± 21.4	0.020*
NSE an Tag 2 in µg/l (n=84)	77.9 ± 105.7	116.9 ± 126.5	28.3 ± 28.3	<0.001*

Tabelle 4: Laborwerte und Biomarker

Das Laktat lag im Schnitt bei 9.7 mg/l, bei den Patienten mit gutem Outcome lag es bei 8,1 und bei den Patienten mit schlechtem Outcome bei 11,4. Dieser Unterschied ergab ein Signifikanzniveau von 0,001.

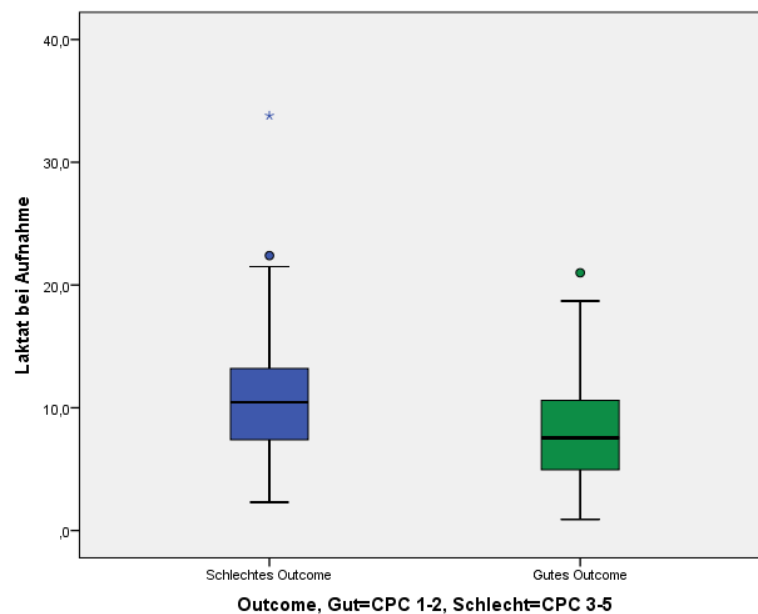


Abbildung 3: Laktat bei Aufnahme

Beim S-100B hat unser Laborwert einen oberen Grenzwert von 1,05 µg/l angegeben, dieser leitet sich aus den Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ab. Wenn bei diesen Patienten der Wert unter 1,05 µg/l liegt, ist kein CCT notwendig, um eine Hirnblutung auszuschließen. Praktisch alle unsere Patienten hatten einen S-100B-Wert über 1,05 µg/l bei Aufnahme. Hier lag der Messwert im Schnitt bei 2,699 µg/l. Zwischen den Patienten mit gutem und denen mit schlechtem Outcome bestand ein signifikanter Unterschied von $P = 0,004$. Patienten mit schlechtem Outcome hatten ein durchschnittliches S-100B von 3,451 bei Aufnahme, Patienten mit gutem Outcome von nur 1,974.

An Tag 1 blieb dieser Unterschied konstant mit einem Signifikanzniveau $P = 0,004$. Der Mittelwert der Patienten mit schlechtem Outcome lag jetzt bei 2,071, der der Patienten mit gutem Outcome bei 0,336.

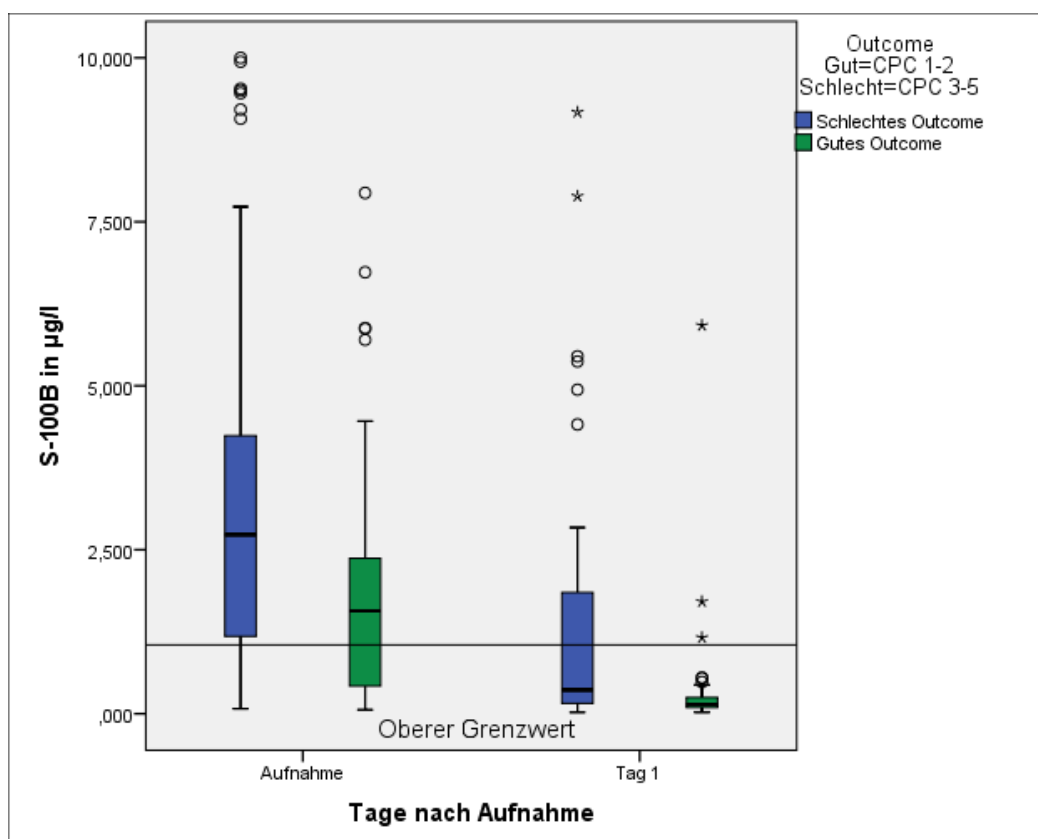


Abbildung 4: S-100B bei Aufnahme und Tag 1, aufgeteilt nach gutem und schlechtem Outcome

Der obere Grenzwert für die NSE ist von unserem Labor als 16,5 µg/l angegeben. Auch hier war sie bei fast allen Patienten erhöht. Die Unterschiede zwischen den Patienten mit gutem und schlechtem Outcome waren an Tag 1 am wenigsten groß mit $P = 0,020$, an Tag 2 dafür am größten von allen Werten mit $P = 0,001$. Der Mittelwert lag an Tag 1 bei 56,6 µg/l, bei den Patienten mit schlechtem Outcome bei 83,5 µg/l, bei denen mit gutem Outcome bei 28,1 µg/l. An Tag 2 lag der Mittelwert höher bei 77,9 µg/l, dieser Anstieg kommt fast durchwegs von den Patienten mit schlechtem Outcome, deren Mittelwert auf 116,9 µg/l anstieg. Der Mittelwert der Patienten mit gutem Outcome blieb konstant bei 28,3 µg/l.

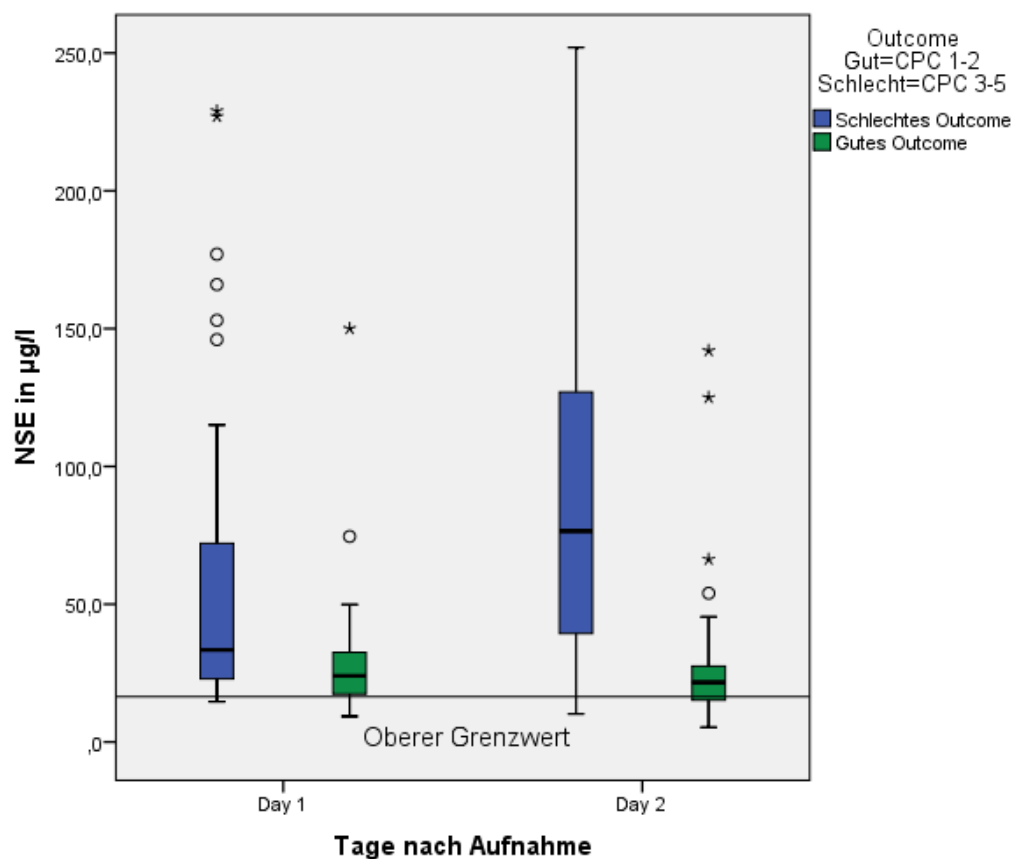


Abbildung 5: NSE an Tag 1 und 2, aufgeteilt nach gutem und schlechtem Outcome

4.5. ROC-Analyse

Um Grenzwerte zu definieren, haben wir eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt.

Marker	Zeit	AUC (95 % CI)	Cut-off	Sensitivität	Spezifität
S-100B, µg/l (n=114)	Tag 0	0.67 (0.57–0.76)	0.614	89%	31%
			5.480	18%	90%
S-100B, µg/l (n=113)	Tag 1	0.74 (0.65–0.84)	0.120	89%	35%
			0.462	50%	89%
NSE, µg/l (n=103)	Tag 1	0.70 (0.60–0.80)	17.0	89%	26%
			41.1	57%	90%
			151.5	13%	100%
NSE, µg/l (n=84)	Tag 2	0.85 (0.76–0.93) 0.70 (0.60–0.80)	18.1	89%	40%
			53.1	61%	89%
			151	23%	100%

Tabelle 5: ROC-Analyse von S-100B und NSE

S-100B bei Aufnahme hatte bei der ROC-Analyse die schlechteste Area-under-the-curve (AUC) mit 0,67. Um eine Sensitivität von 89% zu erreichen, mussten wir einen Cut-off von 0,614 wählen, dabei war die Spezifität 31%. Um eine Spezifität von 90% zu erreichen, mussten wir einen Cut-off von 5,480 wählen, dabei war die Sensitivität dann nur noch 18%.

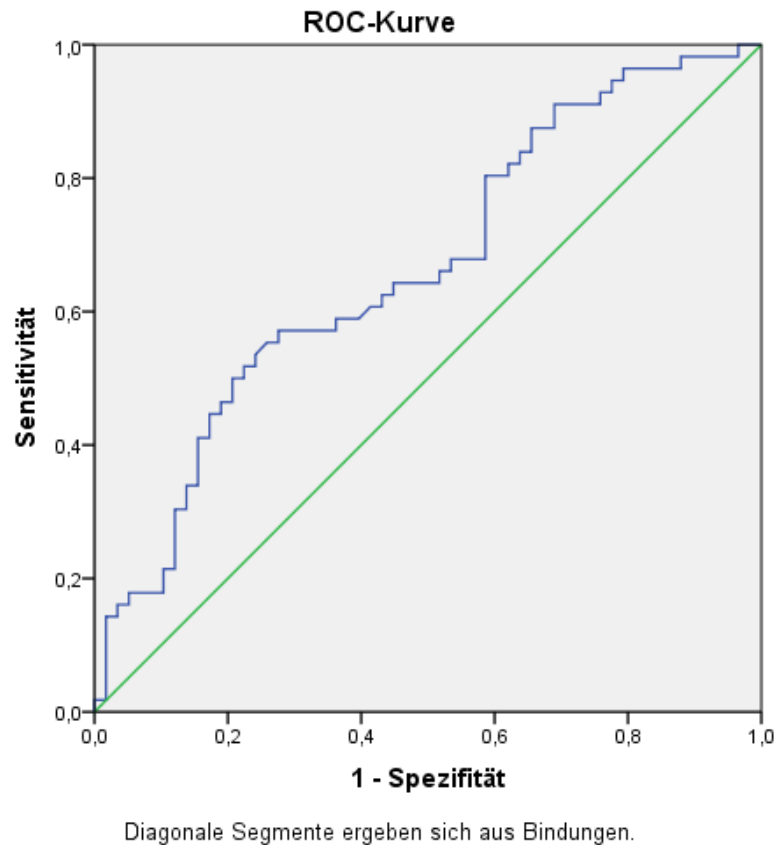


Abbildung 6: ROC-Analyse von S-100B bei Aufnahme

S-100B an Tag 1 hatte eine AUC von 0,74 und war damit der zweitbeste Marker. Um eine Sensitivität von 89% zu erreichen, mussten wir einen Cut-off von 0,120 wählen, die Spezifität war bei diesem Cut-off 35%. Wenn wir einen Cut-off von 0,426 wählten, hatten wir eine Spezifität von 89% und eine Sensitivität von 50%.

Ein S-100B unter 0,120 µg/l sagt damit relativ sicher ein gutes Outcome voraus, ein S-100B größer als 0,426 µg/l ein schlechtes Outcome. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 0,120 µg/l und 0,426 µg/l an Tag 1 ist nicht mit dem S-100B prognostizierbar.

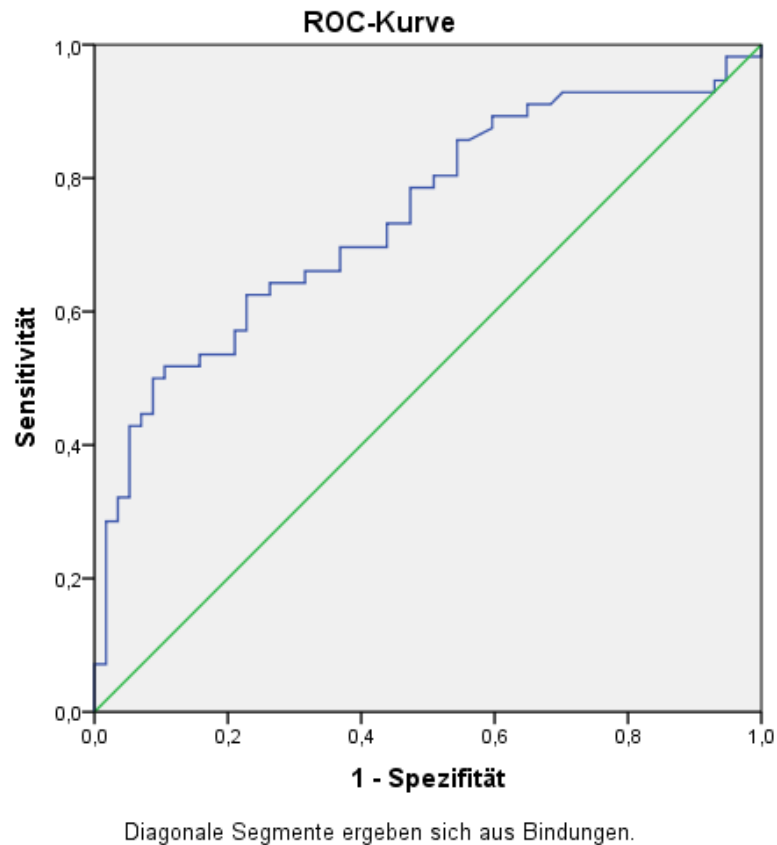


Abbildung 7: ROC-Analyse von S-100B an Tag 1

NSE an Tag 1 hatte eine AUC von 0,70; für eine Sensitivität von 89% mussten wir einen Cut-off von 17,0 $\mu\text{g/l}$ wählen, die Spezifität war dabei 26%. Um eine Spezifität von 90% zu erreichen, mussten wir einen Cut-off von 41,1 $\mu\text{g/l}$ wählen (Sensitivität 57%). Für eine Spezifität von 100% lag der Cut-off bei 151,5 $\mu\text{g/l}$, hier war die Sensitivität nur noch 13%.

Eine NSE unter 17,0 $\mu\text{g/l}$ sagt damit relativ sicher ein gutes Outcome voraus, eine NSE größer als 41,1 $\mu\text{g/l}$ ein schlechtes Outcome. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 17,0 $\mu\text{g/l}$ und 41,1 $\mu\text{g/l}$ an Tag 1 ist nicht mit der NSE prognostizierbar.

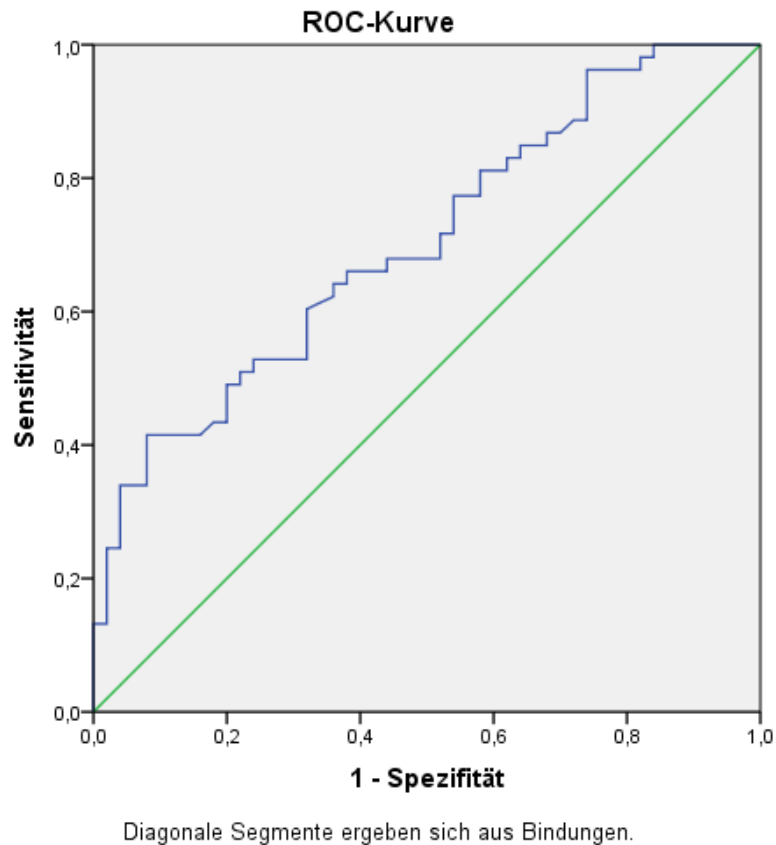
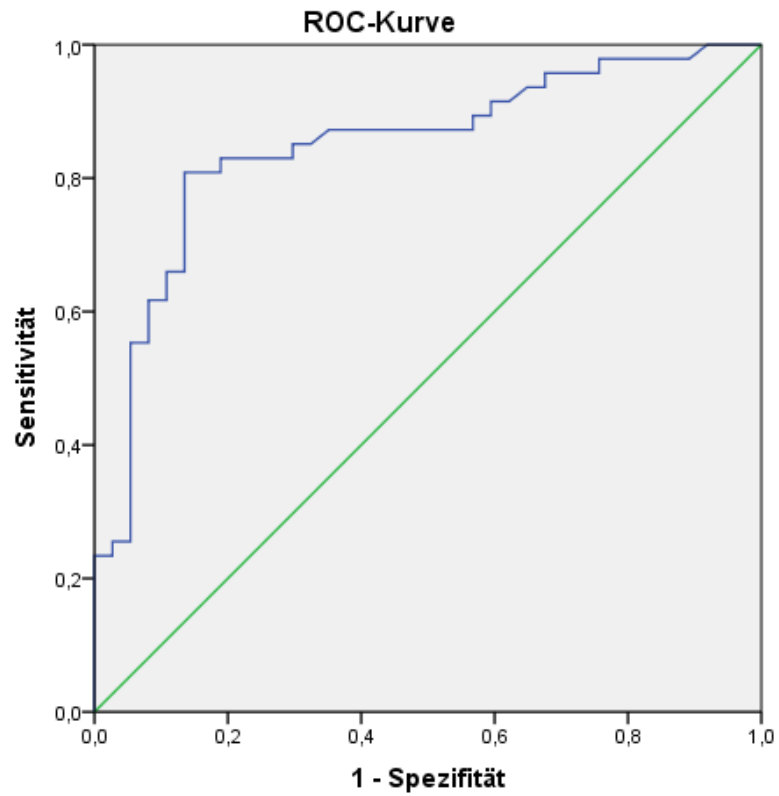


Abbildung 8: ROC-Analyse von NSE an Tag 1

Die NSE an Tag 2 war mit einer AUC von 0,85 der beste Marker. Um eine Sensitivität von 89% zu erreichen, mussten wir einen Cut-off von 18,1 $\mu\text{g/l}$ wählen, die Spezifität war dabei 40%. Um eine Spezifität von 89% zu erreichen, mussten wir einen Cut-off von 53,1 $\mu\text{g/l}$ wählen, die Sensitivität lag bei 61%. Für eine Spezifität von 100% lag der Cut-off wiederum bei 151 $\mu\text{g/l}$, hier war die Sensitivität noch 23%.

Eine NSE unter 18,1 $\mu\text{g/l}$ sagt damit relativ sicher ein gutes Outcome voraus, eine NSE größer als 53,1 $\mu\text{g/l}$ ein schlechtes Outcome. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 18,1 $\mu\text{g/l}$ und 53,1 $\mu\text{g/l}$ an Tag 2 ist also nicht mit der NSE prognostizierbar.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 9: ROC-Analyse von NSE an Tag 2

4.6. Neurologische Untersuchung und Kombination der Biomarker

Wir testeten die motorische Antwort der Patienten am Tag 3 nach Aufnahme. Dabei wurde eine 1 auf der motorischen Skala der Glasgow Coma Score, also ein komplettes Fehlen der motorischen Antwort auf einen adäquaten Schmerzreiz als ein Fehlen der motorischen Antwort gewertet. Eine gezielte oder ungezielte Antwort und Streck- und Beuge-Synergismen wurden als eine auslösbare motorische Antwort gewertet. 103 Patienten haben bis zum Tag 3 überlebt und konnten untersucht werden. Die Unterschiede waren auf sehr hohem Niveau mit $P < 0,001$ signifikant und ein Fehlen der motorischen Antwort sagte eine schlechte Prognose mit einer Spezifität von 88% (12% Falsch-Positiv-Rate (FPR)) voraus. Wenn die motorische Antwort auslösbar war, sagte dies ein gutes Outcome mit einer Sensitivität von 94% voraus (6% Falsch-Negativ-Rate (FNR)).

Vor Einführung der Hypothermie wurde für die NSE ein Cut-off von 33 µg/l in den ersten drei Tagen vorgeschlagen^{42,43}. Wenn ein Patient einen höheren NSE-Wert als diese 33 µg/l hatte, hatte er mit einer 100% Spezifität (also 0% FPR) ein schlechtes Outcome. Dieser Wert ist auch in darauf folgenden Studien validiert worden.

Wir haben diesen Cut-off ebenfalls auf unsere Patienten angewandt. 110 Patienten hatten eine NSE-Messung in den ersten drei Tagen. Dieser Cut-off war ebenfalls mit $P < 0,001$ signifikant. Wenn die NSE > 33 µg/l war, hatten diese Patienten mit einer Spezifität von nur 78% (22% FPR) ein schlechtes Outcome. War der NSE-Wert < 33 µg/l, hatten die Patienten mit einer Sensitivität von 82% (18% FNR) ein gutes Outcome. Damit war die motorische Antwort der Wert mit der höchsten Sensitivität und sollte benutzt werden, um ein positives Outcome vorherzusagen.

Es wurde ebenfalls vorgeschlagen, den NSE Verlauf zwischen Tag 1 und Tag 2 zu bewerten⁴⁴. Wenn die NSE anstiege, würde dies mit hoher Wahrscheinlichkeit ein schlechtes Outcome vorhersagen. Wir hatten 78 konsekutive NSE-Messungen und die Unterschiede waren mit $P < 0,001$ hochsignifikant. Dabei sagte ein NSE-Anstieg mit 89% Spezifität (11% FPR) ein schlechtes Outcome voraus, ein gleichbleibendes

oder fallendes NSE sagte mit einer Sensitivität von 85% (15% FNR) ein gutes Outcome voraus.

Wir kombinierten daraufhin den NSE Cut-off von 33 µg/l mit der motorischen Antwort. Wir werteten eine fehlende motorische Antwort und ein erhöhtes NSE als negativ; wenn die NSE nicht erhöht war oder eine motorische Antwort auslösbar war, werteten wir dies als positiv. Insgesamt hatten 110 Patienten sowohl einen NSE-Wert als auch eine neurologische Untersuchung und die Parameter waren mit $P < 0,001$ ebenfalls hochsignifikant. Wenn ein Patient einen NSE-Wert > 33 µg/l innerhalb der ersten hatte und die motorische Antwort nicht auslösbar war, sagte das mit einer Spezifität von 94% (6% FRP) ein gutes Outcome voraus. Bei anderen Konstellationen konnte ein gutes Outcome allerdings nur noch mit einer Sensitivität von 59% (41% FNR) vorausgesagt werden. Damit war die Kombination von NSE und motorischer Antwort ein Parameter mit einer sehr hohen Spezifität und sollte benutzt werden, um ein schlechtes Outcome vorherzusagen.

Marker		Outcome		P	Sensitivität, % (95% CI)	Spezifität, % (95% CI)
		Schlecht	Gut			
Motorische Antwort an Tag 3 (n=103)	Fehlend	44	6	<0.001*	94 (81–98)	89 (77–96)
	Auslösbar	3	50			
NSE > 33 µg/l Tag 1-3 (n=110)	> 33	46	13	<0.001*	84 (71–92)	76 (63–86)
	< 33	9	42			
NSE Verlauf Tag 1 auf 2 (n=78)	Anstieg	40	5	<0.001*	89 (75–96)	85 (67–94)
	Abfall	5	28			
NSE > 33 µg/l Tag 1-3 und fehlende motorische Antwort (n=110)	Beides	24	3	<0.001*	59 (42–73)	94 (83–98)
	Anders	17	50			
NSE > 41.1 µg/l und S-100B > 0.462 µg/l an Tag 1 (n=113)	Beides	40	2	<0.001*	29 (18–43)	96 (85–99)
	Anders	15	56			

Tabelle 6: motorische Antwort, NSE > 33 µg/l, NSE Verlauf und Kombination von S-100B, NSE und motorischer Antwort

Wir kombinierten auch NSE und S-100B an Tag 1, um einen Cut-off zur Prognose zu haben. Wir nahmen dabei, um einen Cut-off für die Vorhersage eines schlechten Outcomes zu definieren, die beiden Werte der NSE und S-100B aus der ROC-Analyse, die beide eine Spezifität von 90% hatten. Dies war beim NSE bei 41,1 µg/l und beim S-100B bei 0,462 µg/l der Fall. Bei 113 Patienten wurden diese beiden Biomarker gemessen und die Unterschiede nach Outcome waren mit $P < 0,001$ hoch signifikant. Wenn sowohl NSE als auch S-100B über diesen Cut-offs lagen, sagte dies mit einer Spezifität von 96% (4% FPR) ein schlechtes Outcome voraus. Der Spezifität war die höchste aller von uns gemessenen Marker. Die Sensitivität war dabei nur 29% (71% FNR).

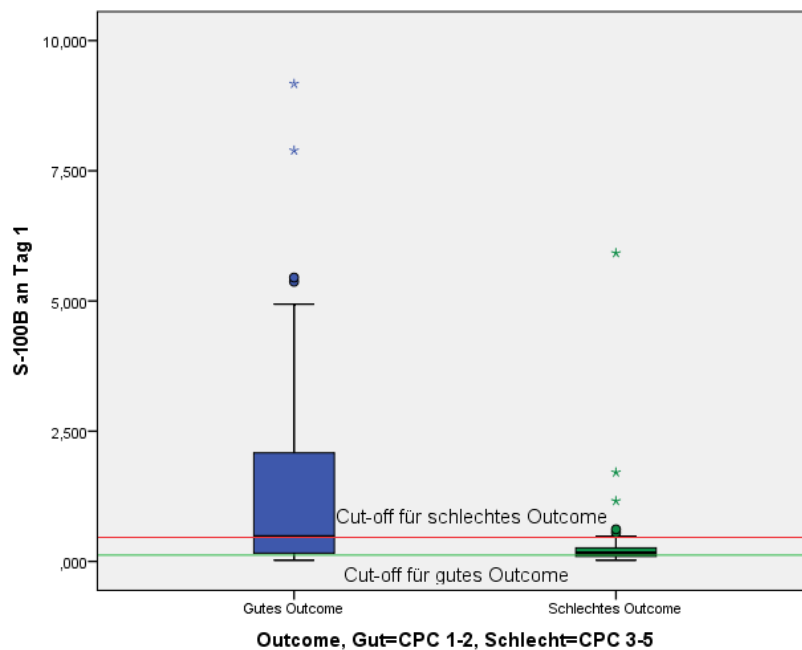


Abbildung 10: S-100B an Tag 1 mit eingezeichnetem Cut-off

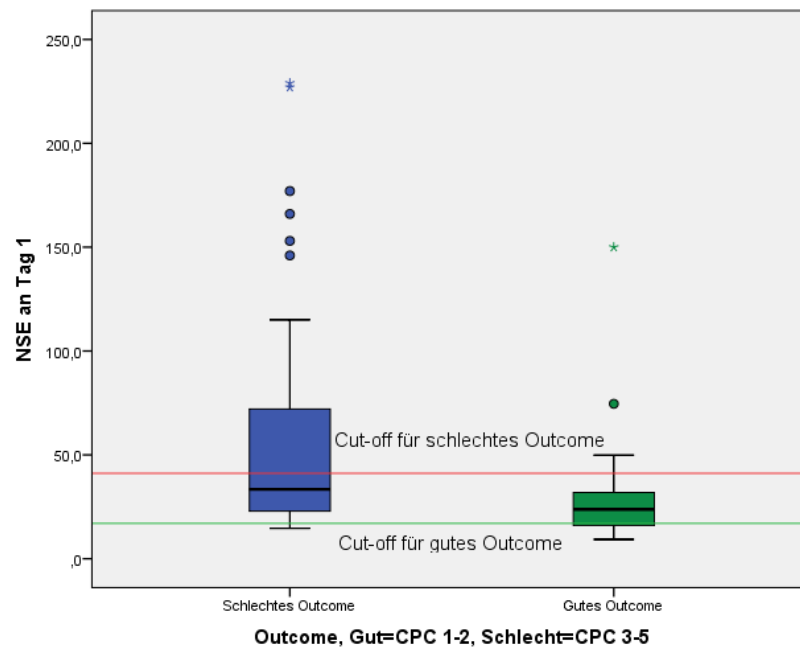


Abbildung 11: NSE an Tag 1 mit eingezeichnetem Cut-off

4.7. Flussdiagramm zur Prognose

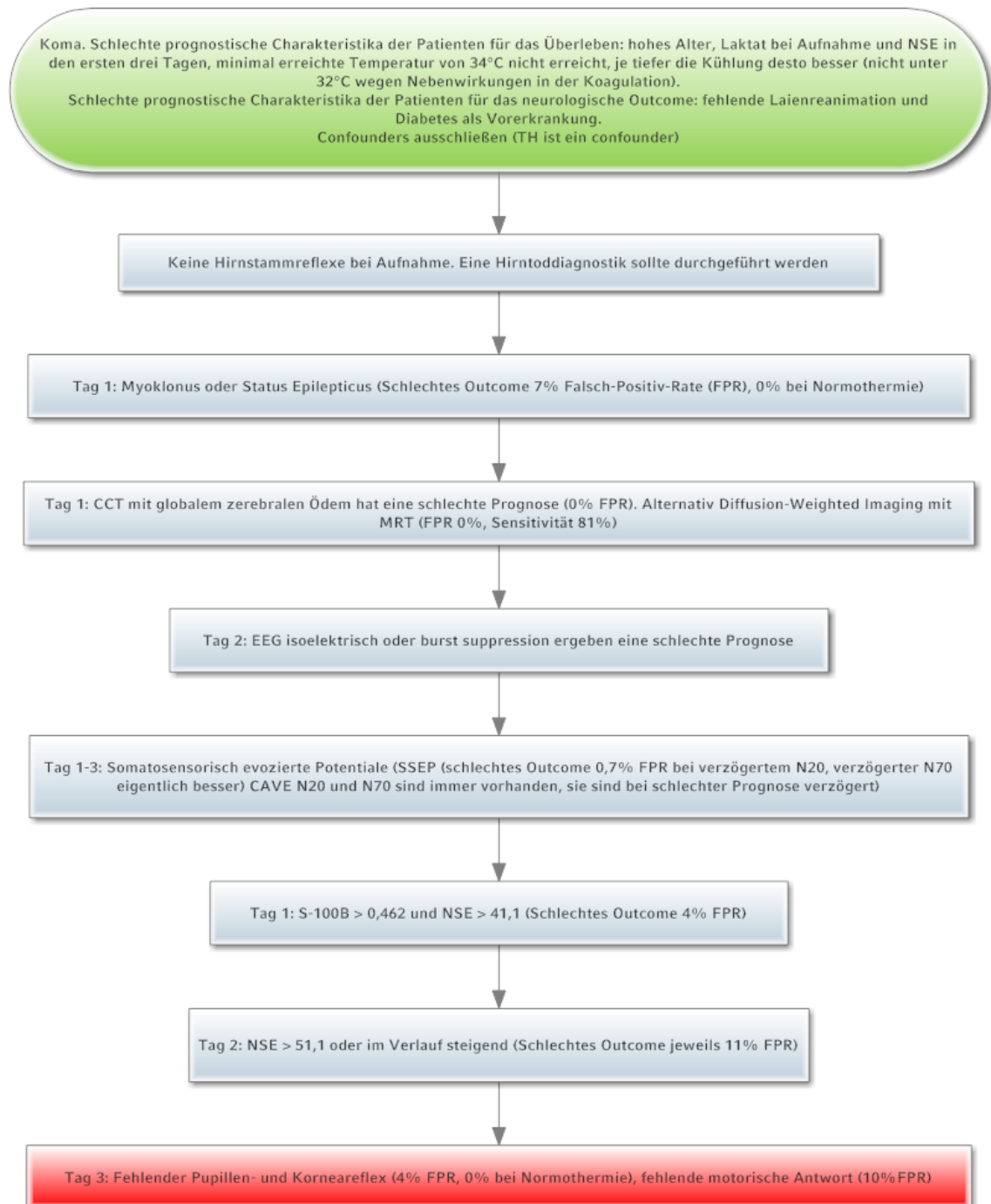


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Prognose

5. Diskussion

In unserer Studie nahm die Mortalität in den Jahren 2007 bis 2009 ab. Dies lässt sich durch ein besseres Handling der Hypothermie und generelle Fortschritte in der Intensivmedizin erklären. So wurde beispielsweise im Jahr 2008 bei 30% der Patienten die Zieltemperatur nicht erreicht, in den späteren Jahren wurde die Zieltemperatur bei 100% der Patienten erreicht. Der plötzliche Anstieg der Mortalität im Jahr 2010 ist zu erklären durch die Empfehlung des ERC, Patienten mit initial nicht schockbarem Rhythmus, die per se eine schlechtere Prognose haben, zu kühlen. Durch diese Empfehlung kühlten wir im Jahr 2010 deutlich mehr Patienten als vorher. Der erneute Sprung in der Mortalität im Jahr 2012 lässt sich dadurch erklären, dass in München in den Jahren 2007 bis 2011 eine Studie durchgeführt wurde, bei der auf jedem Notarzteinsatzfahrzeug (NEF) ein LUCAS zur maschinellen CPR zur Verfügung stand. Im Jahr 2011 endete diese Studie, dadurch stand im Jahr 2012 nicht mehr bei jeder Reanimation sofort ein LUCAS zur Verfügung. Obwohl bisher in keiner Studie ein Überlebensvorteil durch eine Reanimation mit einem LUCAS gezeigt werden konnte, könnte auch dies die schlechteren Outcomes erklären.

In unserer Studie war ein erhöhter APACHE II Score mit einem schlechten Outcome assoziiert, da diese Patienten wahrscheinlich länger reanimiert wurden oder eine andere Grunderkrankung hatten. Des Weiteren sind Elektrolytverschiebungen auch im APACHE Score repräsentiert. Außerdem waren Patienten mit einem schlechten Outcome älter, was ebenfalls die Berechnung des APACHE Score beeinflusst⁴¹. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Outcome, wobei mehr Frauen bei den Patienten mit schlechtem Outcome waren. Es waren allerdings auch deutlich weniger Frauen als Männer in unserer Studie, so dass es sein kann, dass die Studie nicht umfangreich genug war, um einen signifikanten Unterschied zu entdecken. Eine schwere Grunderkrankung nach APACHE II war nicht mit dem Outcome assoziiert.

Der Ort der Reanimation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome, da wir Reanimationen im Krankenhaus unter Telemetrie, im Operationssaal, im Herzkatheter-Labor oder auf der Intensivstation aus unserer Studie ausgeschlossen haben und sich dadurch die Reanimationen im Krankenhaus nicht sehr stark von den Reanimationen außerhalb des Krankenhauses unterschieden. Des Weiteren gab es in unserer Studie insgesamt nur sehr wenige Reanimationen außerhalb des Krankenhauses, sowohl bei den Patienten mit gutem als auch bei denen mit schlechtem Outcome. Allerdings machte es sehr wohl einen Unterschied, ob ein Herz-Kreislauf-Stillstand beobachtet wurde oder nicht – höchstwahrscheinlich, weil bei einem beobachteten Kollaps der Rettungsdienst schneller gerufen werden konnte und so die no-flow und die low-flow time und die time-to-shock jeweils kürzer waren. Es machte überraschenderweise keinen Unterschied, ob eine von Laien vorgenommene Reanimation durchgeführt wurde oder ob gar keine Reanimation stattfand – eventuell liegt dies an der Qualität der Reanimation und daran, dass man in Deutschland üblicherweise nur einmal im Leben als Laie die Reanimation übt – und das beim Erste-Hilfe-Kurs für den Führerschein, was bei vielen Leuten schon sehr lange her ist.

Ein nicht schockbarer initialer Rhythmus war signifikant mit einem schlechten Outcome assoziiert, es gab auch große Unterschiede in der applizierten Adrenalindosis während der CPR, allerdings war dies minimal nicht mehr signifikant. Diese beiden Eigenschaften sind aber natürlich voneinander abhängig, da bei einer Reanimation mit einem nicht schockbaren Rhythmus üblicherweise viel Adrenalin appliziert werden muss, während bei einem schockbaren initialen Rhythmus oft gar kein Adrenalin nötig ist.

Eine erhöhte Temperatur nach der Hypothermie-Behandlung wurde als Prädiktor eines schlechten Outcomes vorgeschlagen¹³. Bei unseren Patienten hatten alle die gleiche maximale Temperatur nach TH, allerdings hatten Patienten mit schlechtem Outcome öfters Fieber nach TH, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Trotz allem erhielten alle unsere Patienten bei Fieber fiebersenkende Medikamente. Auch die Unterschiede in der Aufnahmetemperatur und das Erreichen der Zieltemperatur

zeigten keine signifikanten Unterschiede im Outcome. Allerdings gibt es eine leichte Tendenz, dass Patienten mit schlechtem Outcome kälter im Krankenhaus ankommen, dann schneller gekühlt werden können und auch kälter werden. Dies liegt evtl. daran, dass bei diesen Patienten ein schwerer Hirnschaden vorliegt und sie keine eigene Temperaturregulation mehr haben.

Laktat bei Aufnahme wurde als früher Prädiktor vorgeschlagen⁴⁵⁻⁴⁷, hier zeigten unsere Patienten auch signifikante Unterschiede. Allerdings sind die Überschneidungen so hoch, dass sich hier kein guter Cut-off etablieren lässt.

Manche Autoren schlagen einen guten prädiktiven Wert für das S-100B sowohl für Patienten ohne Kühlung als auch für Patienten mit TH vor^{36,37,45,48}. Zwei Studien zeigten, dass TH den S-100B-Spiegel nicht beeinflusst^{36,48}, eine andere Studie widerspricht diesen Resultaten³⁷. Der Vorteil des S-100B ist die kurze Halbwertszeit von 30 Minuten⁴⁹, sowie die Tatsache, dass es früher im Serum messbar ist verglichen mit der NSE³⁶. Wegen dieser frühen Messbarkeit wurde vorgeschlagen, das S-100B schon als Prädiktor bei Aufnahme zu verwenden. In unserer Studie zeigt das S-100B schon bei Aufnahme signifikante Unterschiede und ist mit dem Outcome assoziiert. Allerdings schneidet das S-100B bei Aufnahme in der ROC-Analyse nicht sehr gut ab. An Tag 1 ist das S-100B ein deutlich besserer Marker.

Die NSE ist ein gut etablierter Prädiktor für das neurologische Outcome sowohl für Patienten mit oder ohne TH^{35,36,44}. Die Halbwertszeit für die NSE wird auf 30h geschätzt⁴⁹, sie steigt erst später als das S-100B im Serum an. Der erste prädiktive Wert wird 24h nach ROSC empfohlen.

In unserer Studie war die NSE sowohl an Tag 1 als auch an Tag 2 signifikant mit dem Outcome assoziiert.

Für die beiden Biomarker wurden in der Vergangenheit verschiedene Cut-offs definiert. Allerdings ist es sehr schwierig, diese Cut-offs zu vergleichen, weil in den verschiedenen Studien verschiedene Assays zur Analyse der Biomarker verwendet wurden und diese Assays nicht standardisiert sind^{27,35,44}. In unserer Studie war die

NSE an Tag 2 der Marker mit dem besten AUC-Wert in der ROC-Analyse. Von den Markern an Tag 1 war das S-100B der NSE überlegen (0,74 vs. 0,70).

Für das S-100B an Tag 1 konnten wir mehrere Cut-offs definieren: Ein S-100B unter 0,120 µg/l sagt mit 90% Wahrscheinlichkeit ein gutes Outcome voraus, ein S-100B größer 0,426 µg/l zu 90% ein schlechtes Outcome. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 0,120 µg/l und 0,426 µg/l an Tag 1 ist nicht mit dem S-100B an Tag 1 prognostizierbar.

Für die NSE an Tag 1 konnten wir ebenfalls mehrere Cut-offs definieren: Eine NSE unter 17,0 µg/l sagt mit 90% Wahrscheinlichkeit ein gutes Outcome voraus, eine NSE größer 41,1 µg/l zu 90% ein schlechtes Outcome. Wenn die NSE größer 151,5 µg/l ist, sagt dies zu 100% ein schlechtes Outcome voraus. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 17,0 µg/l und 41,1 µg/l an Tag 1 ist nicht mit der NSE an Tag 1 prognostizierbar.

Für die NSE an Tag 2 gilt folgendes: Ein Wert unter 18,1 µg/l sagt mit 90% Wahrscheinlichkeit ein gutes Outcome voraus, eine NSE größer 53,1 µg/l zu 90% ein schlechtes Outcome. Wenn die NSE größer 151 µg/l ist, sagt dies zu 100% ein schlechtes Outcome voraus. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 18,1 µg/l und 53,1 µg/l an Tag 2 ist mit der NSE an Tag 2 prognostizierbar. Diese Cut-offs sind doch sehr anders als die, die von Oksanen et al.³⁵ vorgeschlagen wurden und wir mussten auch einen deutlich höheren Cut-off wählen, um eine 100% Spezifität zu erreichen.

Für Patienten ohne Kühlung wurde der NSE Cut-off von 33 µg/l getestet und validiert⁴³. Wir haben diesen Cut-off auf unsere Patienten angewandt und konnten ebenfalls einen signifikanten Unterschied feststellen. Die Sensitivität und Spezifität des Cut-offs waren allerdings nur 84% und 76%. Wir konnten damit die in vorherigen Studien postulierte Spezifität von 100% nicht bestätigen. Dies haben Fugate et al. und Bouwes et al. in ihren Studien⁵⁰⁻⁵² ebenfalls festgestellt.

Es wurde ebenfalls vorgeschlagen, einen Anstieg der NSE von mehr als 2 µg/l von Tag 1 auf Tag 2 als schlechten prognostischen Marker zu werten⁴⁴. In unserer Studie konnten wir dieses Ergebnis bestätigen: Ein genereller Anstieg der NSE (nicht nur

um 2 µg/l) sagte mit einer Spezifität von 89% ein schlechtes Outcome voraus und war damit der spezifischste Marker zusammen mit der Kombination einer fehlenden motorischen Antwort an Tag 3 und einer NSE größer als 33 µg/l an Tag 1-3.

Als klinisch neurologische Untersuchung haben wir die motorische Antwort an Tag 3 nach ROSC ausgewertet. Dies wurde bereits bei Normothermie getestet^{28,44,53-55} und wurde auch schon bei Hypothermie untersucht^{3,27}.

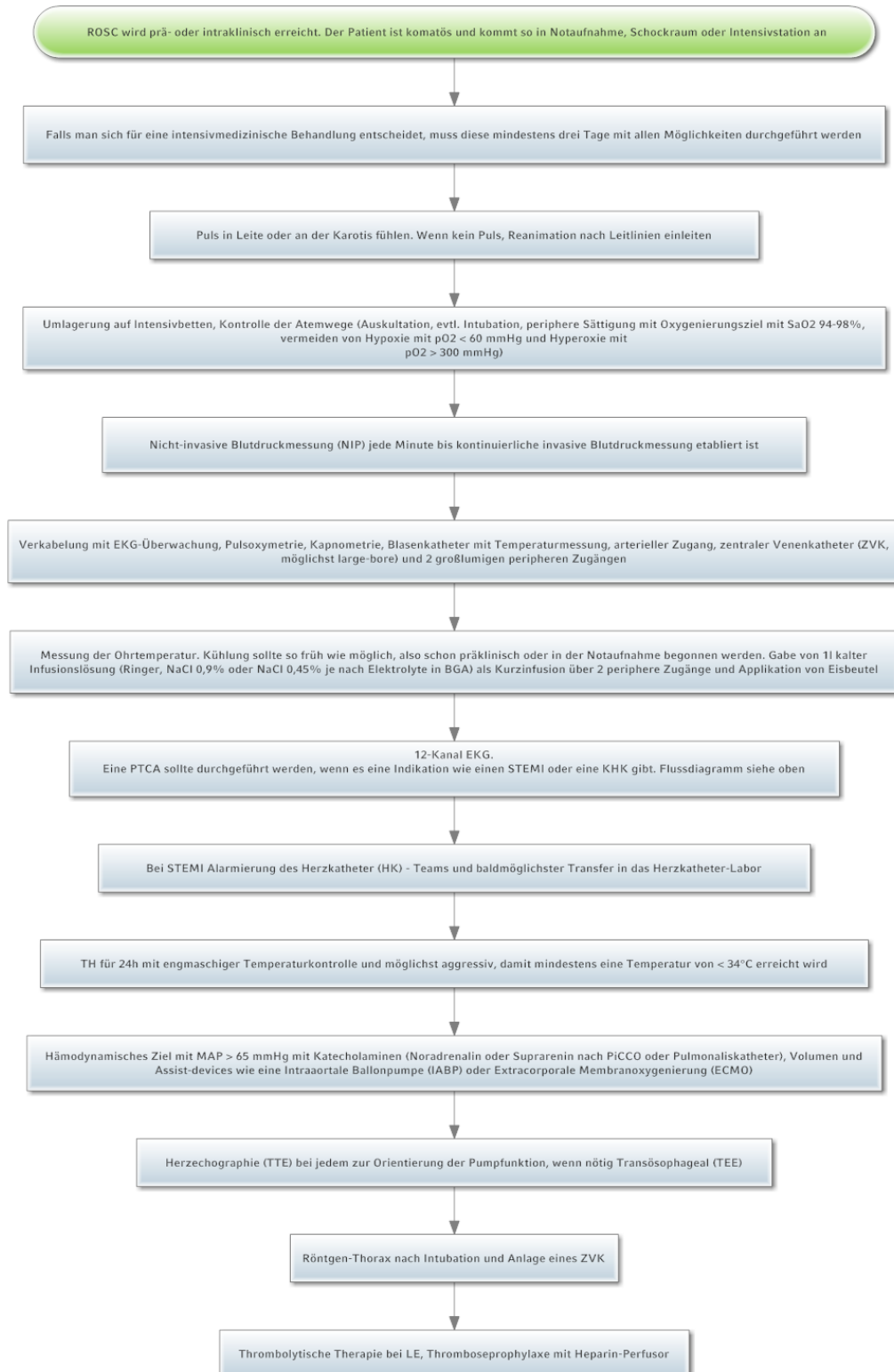
In den vorherigen Studien wurden eine fehlende neurologische Antwort oder Strecksynergismen als fehlende motorische Antwort gewertet, wir werteten nur eine komplett fehlende motorische Antwort als nicht-auslösbare motorische Antwort³.

In unserer Studie war ein Fehlen der motorischen Antwort ein Prädiktor eines schlechten Outcomes mit einer Spezifität von 89% und eine auslösbare motorische Antwort ein Prädiktor für ein gutes Outcome mit einer Sensitivität von 94%. Damit war die motorische Antwort der sensitivste Marker, um ein gutes Outcome vorherzusagen.

Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Al Thenayan et al. und Bouwes et al.^{3,52}, auch wenn diese Autoren das Fehlen der motorischen Antwort leicht anders definiert haben (Glasgow Coma Scale – Motor response (GCS-M) 0 oder 1, wir haben eine GCS-M von 0 gewertet). Die beste klinisch neurologische Untersuchung mit einer Spezifität von 100% sollte aber weiterhin das Fehlen des Pupillen- und Kornea-Reflexes am Tag 3 sein. Dies wurde bei unseren Patienten nicht standardisiert getestet.

Eine Kombination der fehlenden motorischen Antwort an Tag 3 und einem erhöhten NSE > 33 µg/l an Tag 1-3 hatte eine Sensitivität von 59% und eine Spezifität von 94%. Diese Kombination ergab einen der spezifischsten Marker um ein schlechtes Outcome vorherzusagen.

6. Ein Flussdiagramm zum Vorgehen und SOP



Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten Welche Rolle spielen die Biomarker?

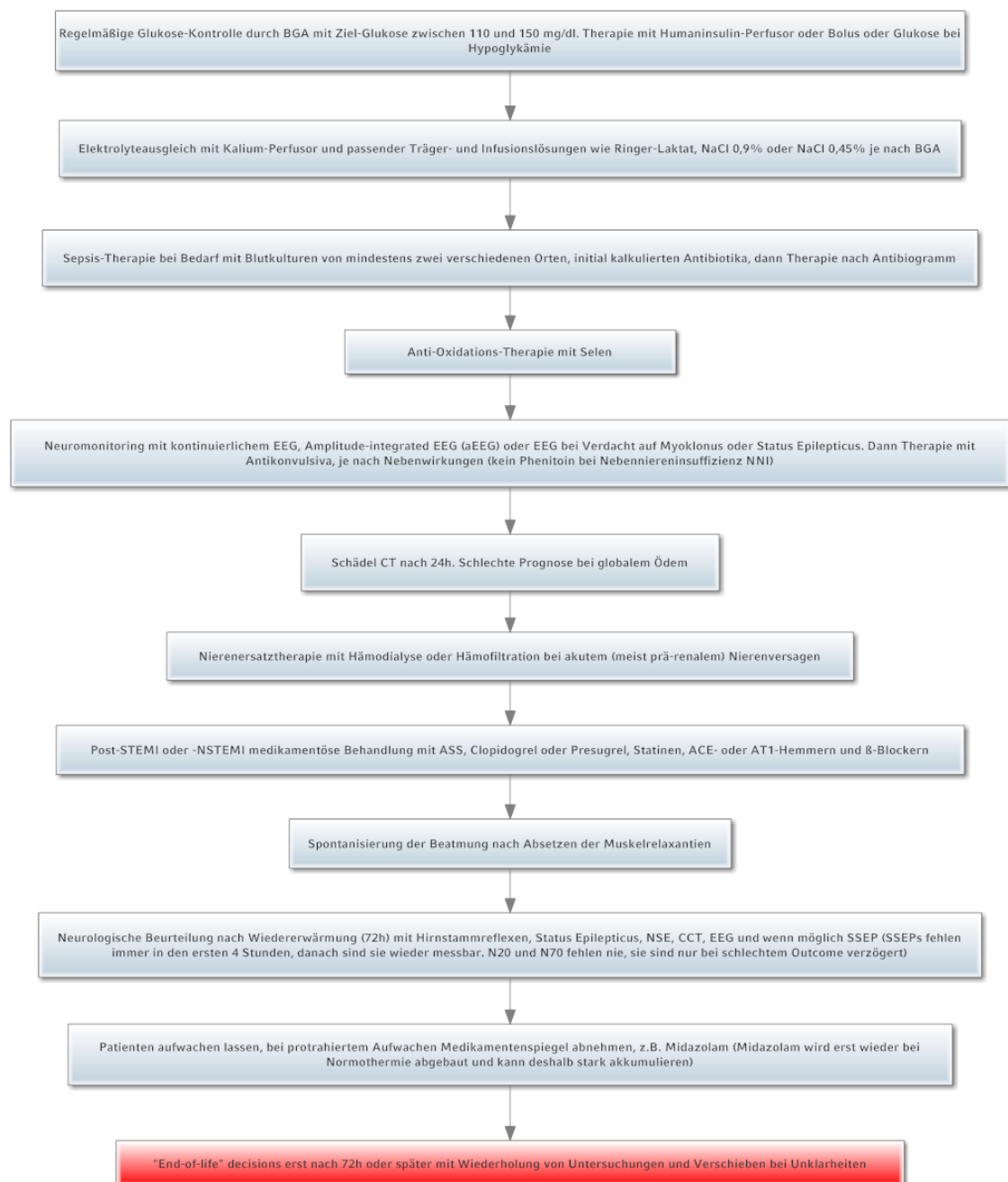


Abbildung 13: Vorschlag einer SOP zur Post-Reanimations-Behandlung

7. Limitierungen der Studie

Unsere Studie hat mehrere Limitierungen. Zuerst ist die Studie zwar größer als die meisten vergleichbaren Studien, es kann aber trotzdem sein, dass wir für manche Aussagen nicht genug Power hatten, um einen statistischen Zusammenhang ausschließen zu können.

Zweitens sind, da diese Studie im klinischen Alltag durchgeführt wurde, nicht alle Messungen genau zeitlich abgestimmt. In prospektiven Studien sind alle Blutabnahmen immer genau 24 oder 48h nach Aufnahme erfolgt. Bei uns erfolgten die Blutabnahmen immer nur um 7:00 am Morgen jeden Tages und damit nicht ganz so exakt wie in den prospektiven Studien. Des Weiteren sind manchmal Werte nicht abgenommen worden, es fehlten Akten und manche Daten sind damit nicht vollständig.

Drittens sind alle Messergebnisse jederzeit den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestanden. Es kann also sein, dass sie ihre klinischen Entscheidungen auf Grund dieser Resultate getroffen haben und daher „self-fulfilling prophecies“ geschaffen haben. Dieser systematische Bias liegt in der retrospektiven Natur unserer Studie begründet.

8. Verzicht auf die Verwendung von Biomarkern - Weshalb wir keine Biomarker verwenden sollten

Die Prognostizierung von komatösen Patienten nach Reanimation, die mit TH behandelt werden, ist weiterhin sehr schwierig. Am Aufnahmetag kann eine erste Abschätzung an Hand des Laktat und S-100B erfolgen, es darf allerdings noch keine Prognostizierung durchgeführt werden.

Weitere Abschätzungen können an Tag 1-3 anhand der Biomarker erfolgen, wobei kein Biomarker ein schlechtes Outcome mit einer 0 % Falsch-Positiv-Rate

vorhersagen kann (außer einer NSE größer 151 µg/l, was allerdings die wenigsten Patienten haben werden). Eine 0% FPR wäre allerdings die Voraussetzung, um als zuverlässiger Marker zu gelten. Der einzige weiterhin zuverlässige Marker ist die Kombination eines fehlenden Korneal- und Pupillen-Reflexes.

Klinische Entscheidungen wie z.B. die Therapielimitierung sollten nicht alleine auf diesen Biomarkern oder einer Kombination basieren, sondern müssen weiterhin auf individueller Basis getroffen werden. Bei Unklarheit sollte so eine Entscheidung um einige Tage nach hinten verschoben werden⁵⁶.

„End-of-life“-decisions wie die Therapieeinstellung sollten frühestens 72 Stunden nach ROSC getroffen werden. Vorher haben alle Patienten, bei denen man sich für eine Therapie entschieden hat, einen Anspruch auf eine vollständige intensiv-medizinische Behandlung.

Die Prognose wird oft vor dem empfohlenen Zeitpunkt von 72 Stunden nach ROSC erstellt, ist damit oft falsch, trifft aber dann letztendlich als „self-fulfilling prophecy“ ein.

9. Kernaussagen

- Die therapeutische Hypothermie hat die frühe Prognostizierung des Outcomes der komatösen Patienten, die eine Reanimation überlebt haben, sehr schwierig gemacht und es gibt nur sehr wenig zuverlässige Daten.
- Es gibt keine eindeutigen Cut-offs für Biomarker wie S-100B oder NSE und die biochemischen Assays sind nicht standardisiert, was die Vergleichbarkeit der Studien sehr schwierig gestaltet.
- Laktat bei Aufnahme ist unterschiedlich je nach Outcome, allerdings sind die Überschneidungen zu stark, als dass man daran eine Prognose erstellen könnte.
- Ein S-100B < 0,120 µg/l an Tag 1 sagt mit 90% Wahrscheinlichkeit ein gutes Outcome voraus, ein S-100B > 0,426 µg/l zu 90% ein schlechtes Outcome.

Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 0,120 µg/l und 0,426 µg/l an Tag 1 ist nicht mit dem S-100B an Tag 1 prognostizierbar.

- Eine NSE < 17,0 µg/l an Tag 1 sagt mit 90% Wahrscheinlichkeit ein gutes Outcome voraus, eine NSE > 41,1 µg/l zu 90% ein schlechtes Outcome. Wenn die NSE > 151,5 µg/l ist, sagt dies zu 100% ein schlechtes Outcome voraus. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 17,0 µg/l und 41,1 µg/l an Tag 1 ist nicht mit der NSE an Tag 1 prognostizierbar.
- Eine NSE < 18,1 µg/l an Tag 2 sagt mit 90% Wahrscheinlichkeit ein gutes Outcome voraus, eine NSE > 53,1 µg/l zu 90% ein schlechtes Outcome. Wenn die NSE > 151 µg/l ist, sagt dies zu 100% ein schlechtes Outcome voraus. Das Outcome eines Patienten mit einem Wert zwischen 18,1 µg/l und 53,1 µg/l an Tag 2 ist nicht mit der NSE an Tag 2 prognostizierbar.
- Der bei ungekühlten Patienten etablierte NSE Cut-off > 33 µg/l in den ersten zwei Tagen nach ROSC hat eine schlechtere prognostische Zuverlässigkeit verglichen mit der klinisch neurologischen Untersuchung an Tag 3 nach ROSC. Die bei ungekühlten Patienten beschriebene und validierte Spezifität von 100% ist nicht mehr anwendbar.
- Der Parameter mit der höchsten Sensitivität, um ein gutes Outcome vorauszusagen, ist mit 94% (6%FNR) eine auslösbare motorische Antwort am Tag 3.
- Der Parameter mit der höchsten Spezifität von 96% (4%FPR) ist die Kombination von NSE > 41.1 µg/l und S-100B > 0.462 µg/l an Tag 1. Eine Spezifität von 94% (6% FPR) hat die Kombination der NSE > 33 µg/l an den Tagen 1-3 und der fehlenden motorischen Antwort an Tag 3.
- Klinische Entscheidungen wie z.B. die Therapielimitierung sollten nicht alleine auf diesen Biomarkern oder einer Kombination basieren, sondern müssen weiter auf individueller Basis getroffen werden. Bei Unklarheit sollte so eine Entscheidung um einige Tage nach hinten verschoben werden.
- „End-of-life“ decisions wie die Therapieeinstellung sollten frühestens 72 Stunden nach ROSC getroffen werden. Vorher haben alle Patienten, bei denen man sich für eine Therapie entschieden hat, einen Anspruch auf eine vollständige intensiv-medizinische Behandlung.

10. Interessenskonflikt und Finanzierung

Es besteht kein Interessenskonflikt und es wurde keine externe Finanzierung in Anspruch genommen.

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgehen bei vermuteter kardialer Ursache

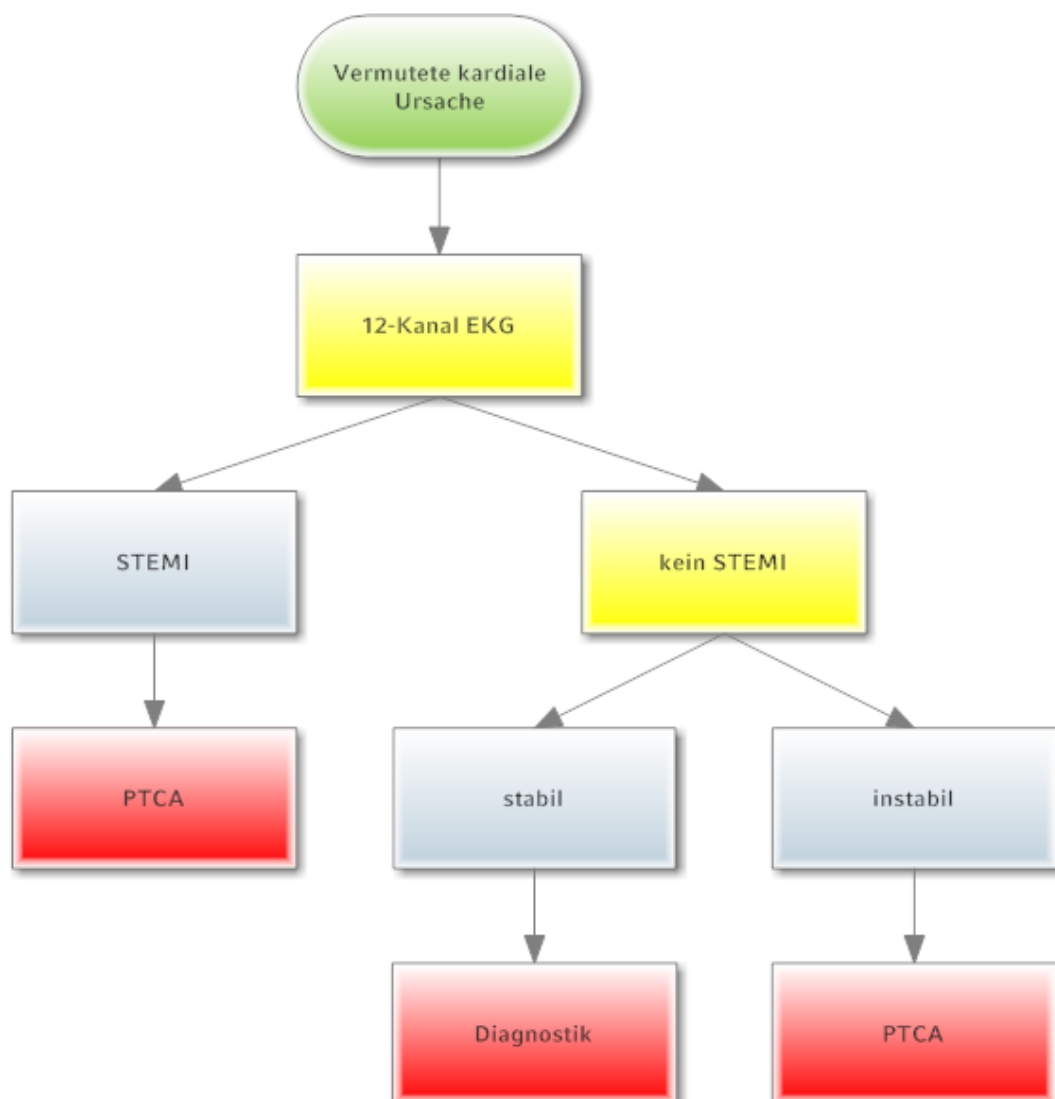


Abbildung 2: Temperaturverlauf der Patienten je nach Outcome

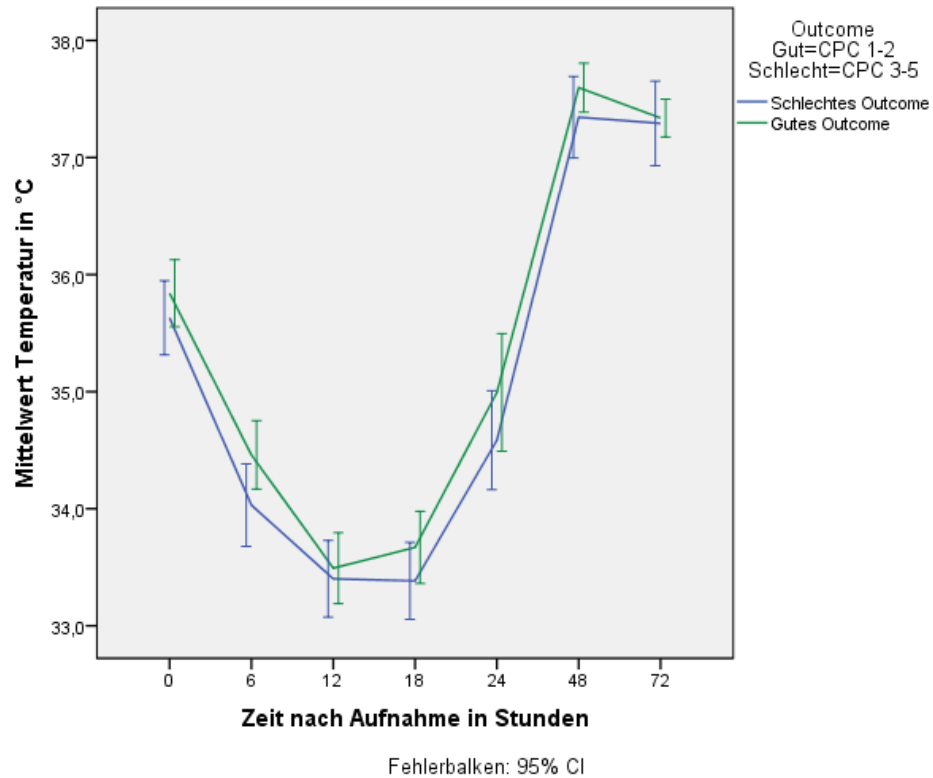


Abbildung 3: Laktat bei Aufnahme

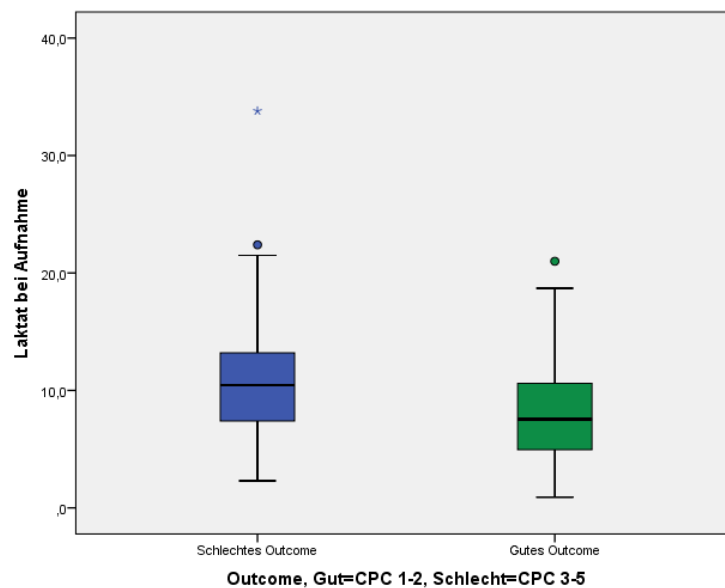


Abbildung 4: S-100B bei Aufnahme und Tag 1, aufgeteilt nach gutem und schlechtem Outcome

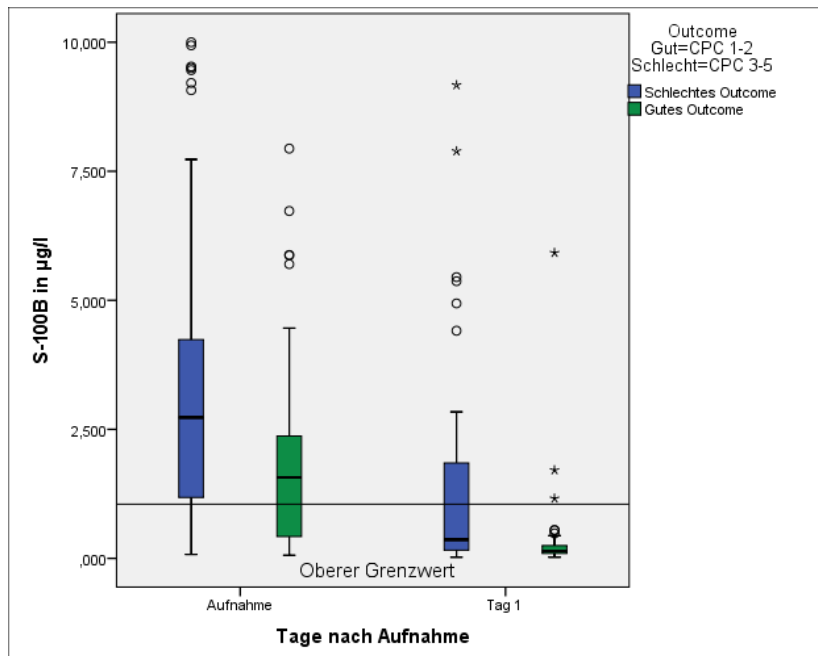


Abbildung 5: NSE an Tag 1 und 2, aufgeteilt nach gutem und schlechtem Outcome

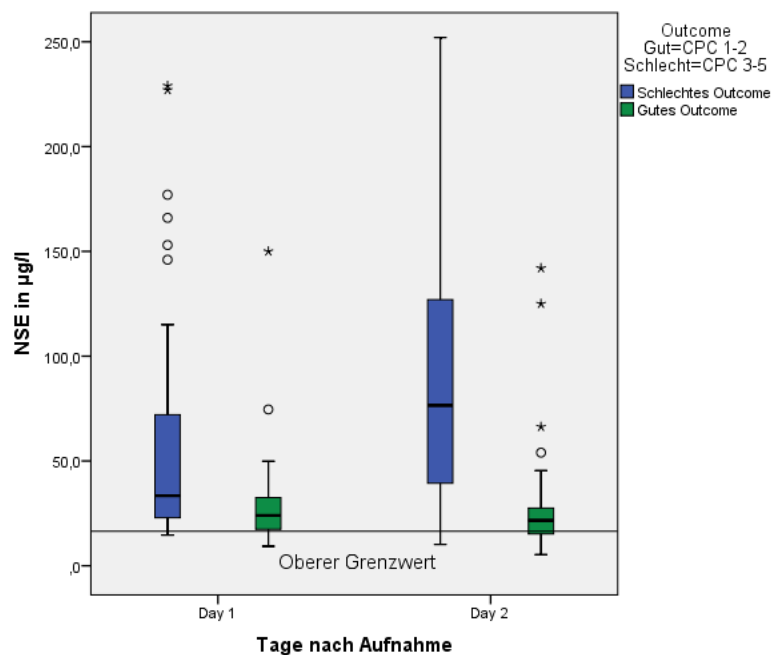
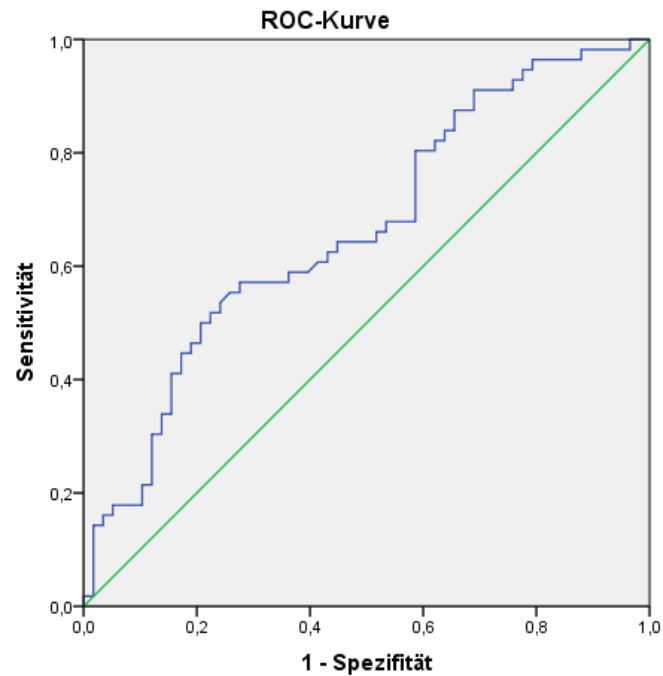
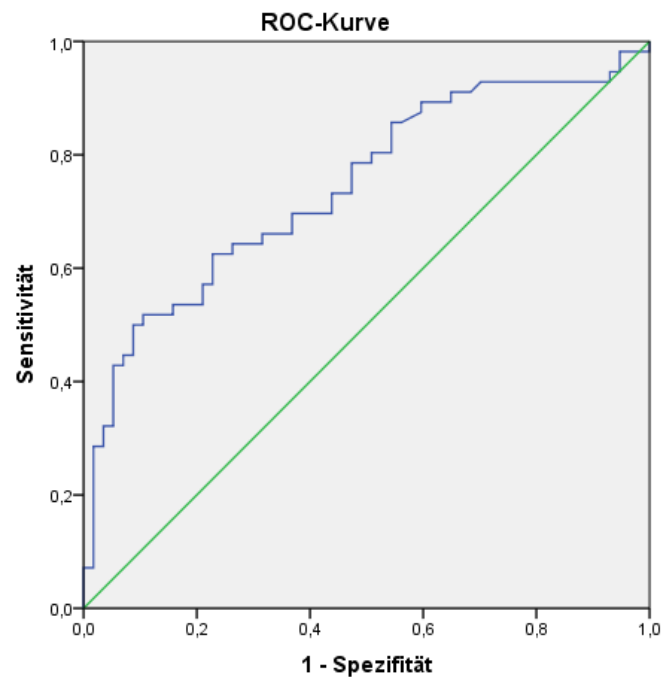


Abbildung 6: ROC-Analyse von S-100B bei Aufnahme



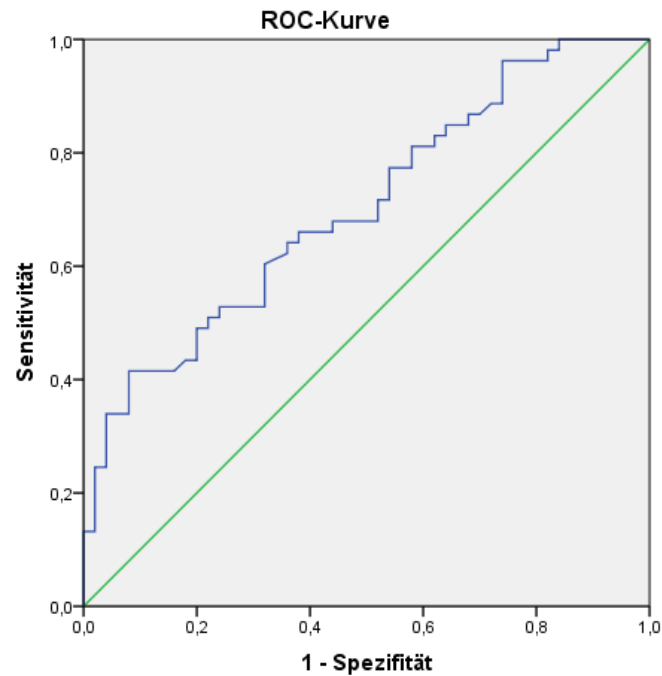
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 7: ROC-Analyse von S-100B an Tag 1



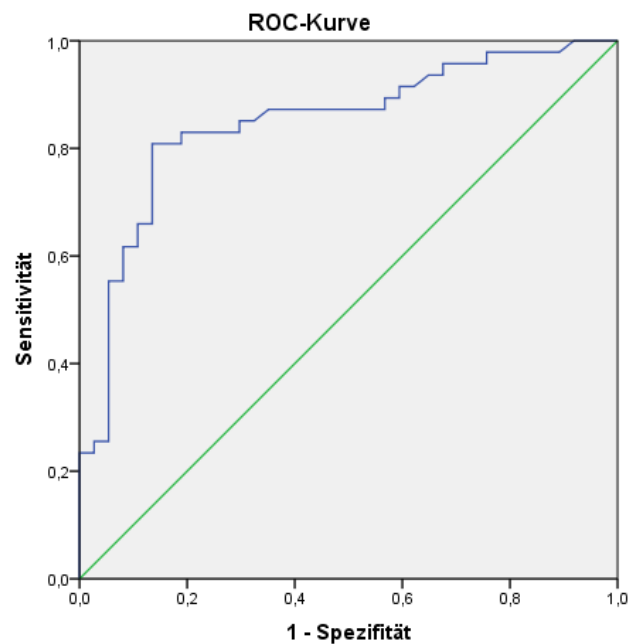
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 8: ROC-Analyse von NSE an Tag 1



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 9: ROC-Analyse von NSE an Tag 2



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 10: S-100B an Tag 1 mit eingezeichnetem Cut-off

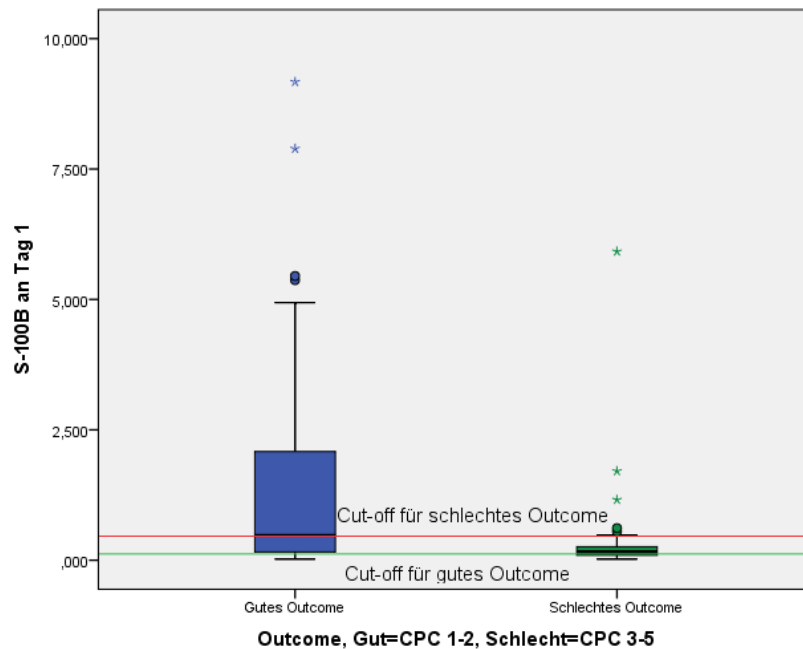
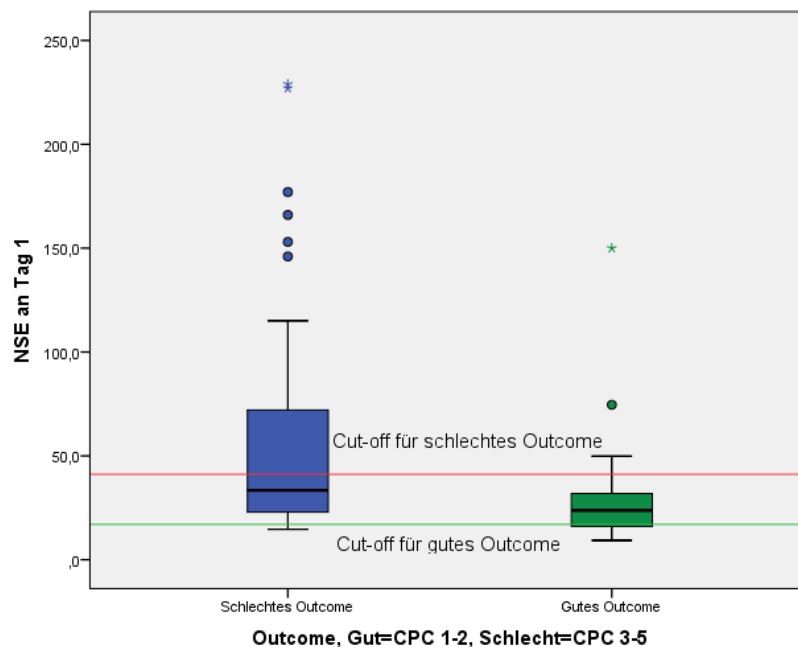
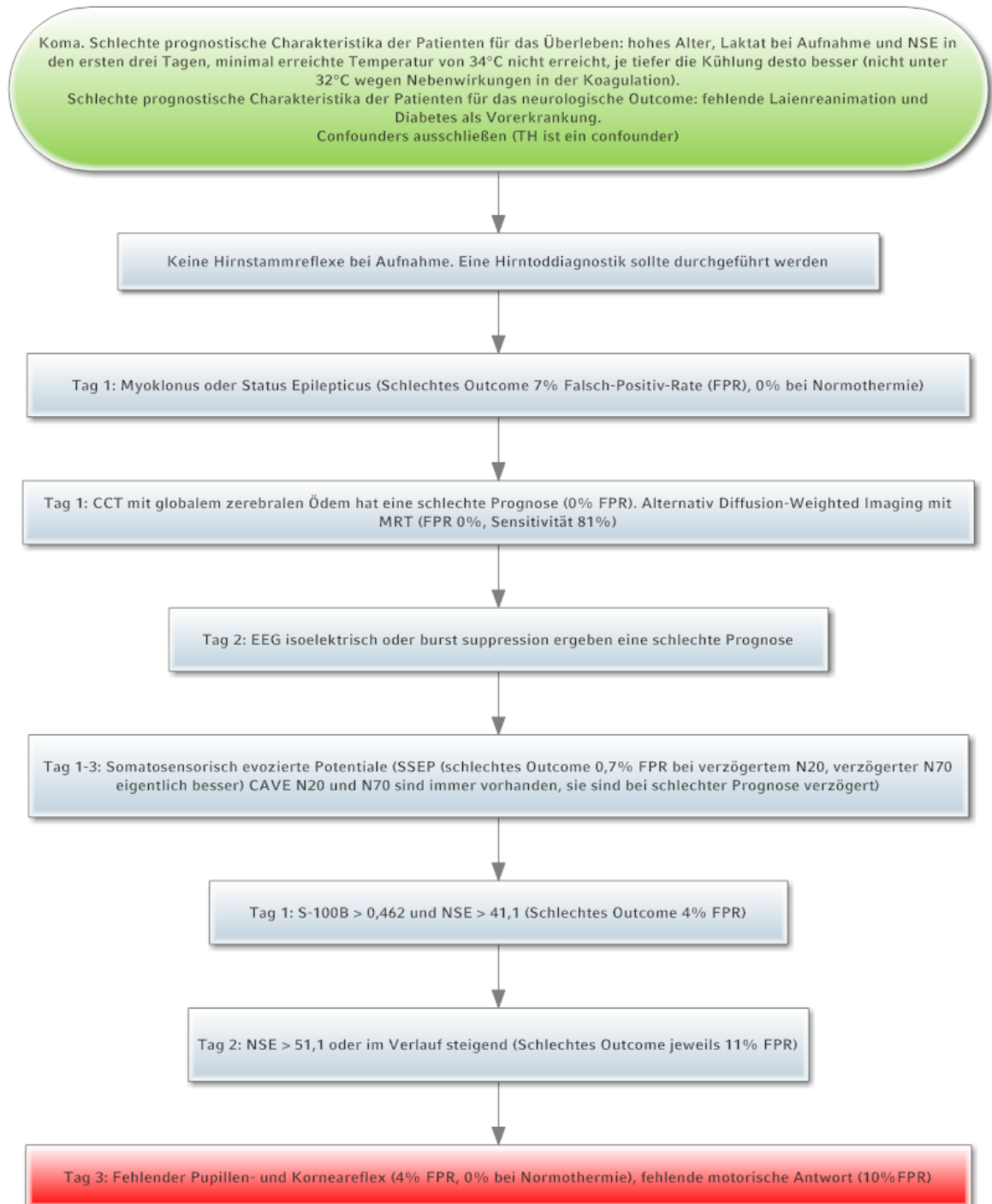


Abbildung 11: NSE an Tag 1 mit eingezeichnetem Cut-off



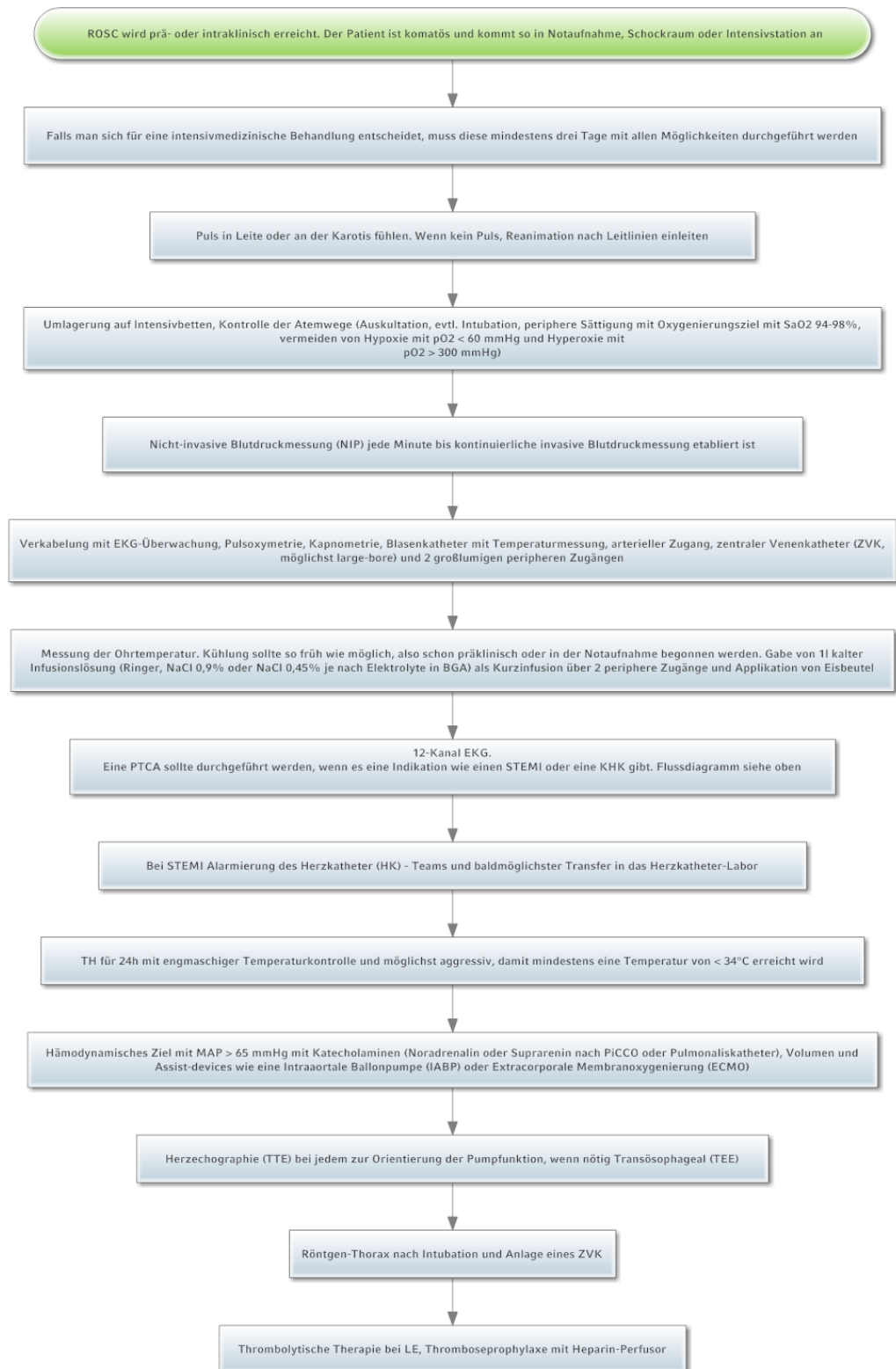
Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten Welche Rolle spielen die Biomarker?

Abbildung 12: Flussdiagramm zur Prognose

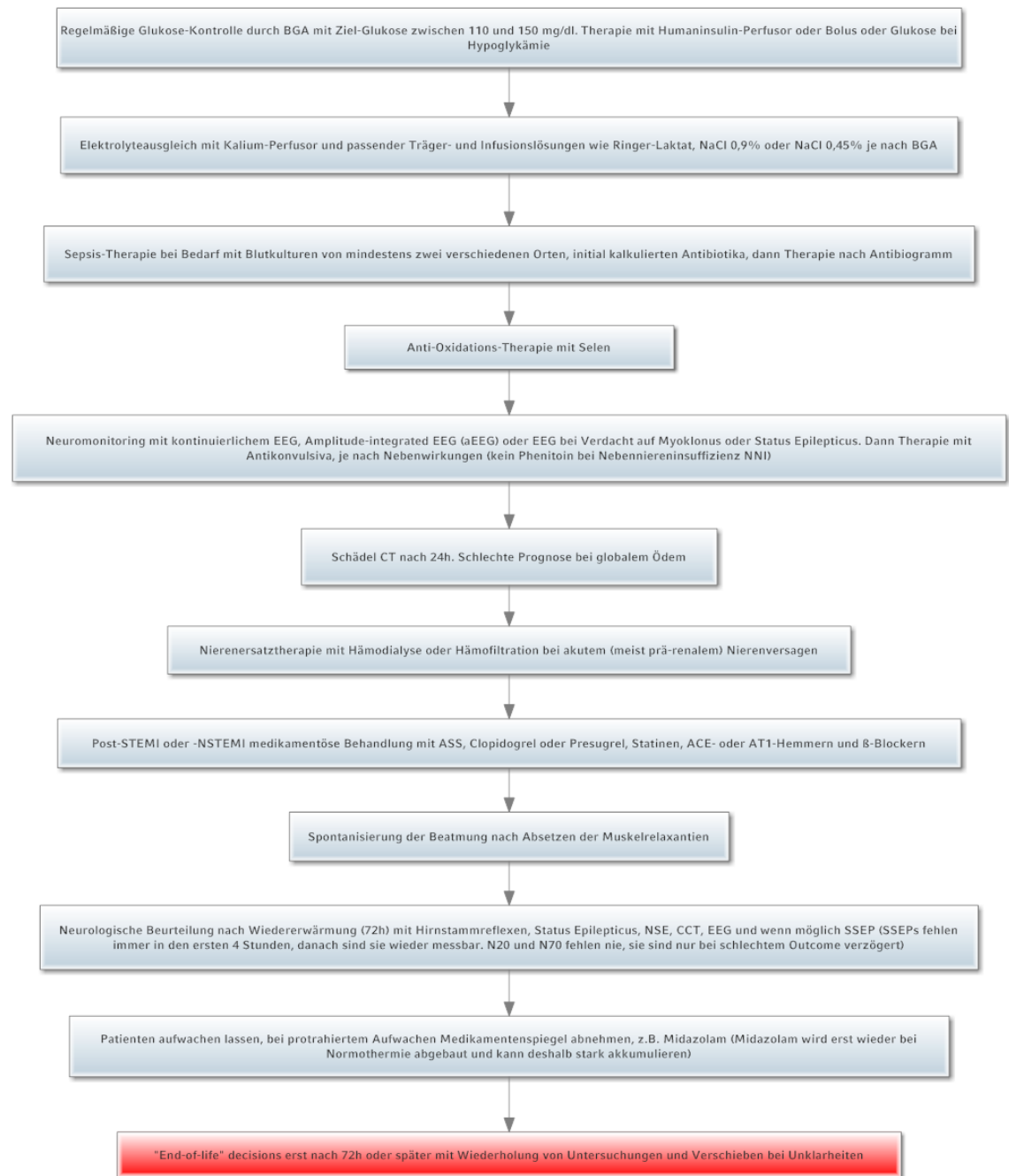


Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten Welche Rolle spielen die Biomarker?

Abbildung 13: Vorschlag einer SOP zur Post-Reanimations-Behandlung



Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten Welche Rolle spielen die Biomarker?



12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Outcome der Patienten nach Aufnahmejahr

	Outcome CPC									
Jahr	Gutes Ergebnis		Leichte Behinderung		Schwere Behinderung		Koma		Tod	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2007	3	25.0%	1	8.3%	1	8.3%	0	0.0%	7	58.3%
2008	10	43.5%	2	8.7%	0	0.0%	0	0.0%	11	47.8%
2009	11	50.0%	1	4.5%	0	0.0%	1	4.5%	9	40.9%
2010	7	43.8%	1	6.2%	0	0.0%	0	0.0%	8	50.0%
2011	14	46.7%	2	6.7%	1	3.3%	0	0.0%	13	43.3%
2012	8	40.0%	1	5.0%	0	0.0%	0	0.0%	11	55.0%

Tabelle 2: Patientencharakteristika nach Aufnahmejahr

	Initialer Rhythmus				TH nach 24h erreicht			
	Nicht schockbar		Schockbar		Nein		Ja	
Jahr	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2007	3	25.0%	9	75.0%	1	8.3%	11	91.7%
2008	6	26.1%	17	73.9%	7	30.4%	16	69.6%
2009	3	14.3%	18	85.7%	0	0.0%	21	100.0%
2010	6	37.5%	10	62.5%	2	13.3%	13	86.7%
2011	13	43.3%	17	56.7%	0	0.0%	27	100.0%
2012	10	50.0%	10	50.0%	0	0.0%	19	100.0%

Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten Welche Rolle spielen die Biomarker?

Tabelle 3: Patientencharakteristika nach Outcome

		Outcome			
		Alle (n=123)	Schlecht(n=62)	Gut (n=61)	P
Alter bei Aufnahme in Jahren		63 ± 14	64 ± 15	61 ± 14	0.166
Geschlecht	Frauen, n (%)	25 (20.3%)	16 (28.8%)	9 (14.8%)	0.128
Kreislaufstillstand im Krankenhaus	Nein, n (%)	110 (89.4%)	53 (85.5%)	57 (93.4%)	0.151
Kreislaufstillstand beobachtet	Ja, n (%)	92 (74.8%)	40 (64.5%)	52 (85.2%)	0.008*
CPR durch Laien	Ja, n (%)	68 (55.7%)	31 (50.8%)	37 (60.7%)	0.274
Initialer Rhythmus	Schock, n (%)	81 (66.4%)	31 (50.8%)	50 (82.0%)	<0.001*
Verabreichte Adrenalinosis während CPR in mg		3.0 (0.0 – 45.0)	4.0 (0.0 – 25.0)	2.0 (0.0 – 45.0)	0.051
Bekannte chronische Krankheit	Ja, n (%)	37 (30.1%)	21 (33.9%)	16 (26.2%)	0.356
APACHE II bei Aufnahme		36 ± 5	37 ± 5	34 ± 4	0.001*
Temperatur bei Aufnahme in °C		35.7 ± 1.2	35.6 ± 1.2	35.9 ± 1.1	0.204
Max. Temperatur nach Behandlung mit TH in °C		38.1 ± 1.0	38.2 ± 0.7	38.1 ± 0.9	0.607
Zieltemperatur nach 24h erreicht	Ja, n (%)	107 (91.5%)	57 (93.4%)	50 (89.3%)	0.422
Fieber (>38,5 °C) nach TH	Ja, n (%)	35 (30.7%)	21 (36.2%)	14 (25.0%)	0.195

Tabelle 4: Laborwerte und Biomarker

		Outcome		
	Alle (n=123)	Schlecht (n=62)	Gut (n=61)	P
Laktat bei Aufnahme (n=118)	9.7 ± 5.0	11.4 ± 5.4	8.1 ± 4.0	0.001*
S-100B bei Aufnahme (n=114)	2.699 ± 2.769	3.451 ± 3.128	1.974 ± 2.160	0.004*
S-100B an Tag 1 (n=113)	1.196 ± 3.231	2.071 ± 4.366	0.336 ± 0.800	0.004*
NSE an Tag 1 (n=103)	56.6 ± 121.1	83.5 ± 163.8	28.1 ± 21.4	0.020*
NSE an Tag 2 (n=84)	77.9 ± 105.7	116.9 ± 126.5	28.3 ± 28.3	<0.001*

Frühprognose nach kardiopulmonaler Reanimation bei gekühlten Patienten
Welche Rolle spielen die Biomarker?

Tabelle 5: ROC-Analyse von S-100B und NSE

Marker	Zeit	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität
S-100B, µg/l (n=114)	Tag 0	0.67	0.614	89%	31%
			5.480	18%	90%
S-100B, µg/l (n=113)	Tag 1	0.74	0.120	89%	35%
			0.462	50%	89%
NSE, µg/l (n=103)	Tag 1	0.70	17.0	89%	26%
			41.1	57%	90%
			151.5	13%	100%
NSE, µg/l (n=84)	Tag 2	0.85	18.1	89%	40%
			53.1	61%	89%
			151	23%	100%

Tabelle 6: Motorische Antwort, NSE > 33 µg/l, NSE Verlauf und Kombination von S-100B, NSE und motorischer Antwort

Marker		Outcome		P	Sensitivität, % (95% CI)	Spezifität, % (95% CI)
		Schlecht	Gut			
Motorische Antwort an Tag 3 (n=103)	Fehlend	44	6	<0.001*	94 (81–98)	89 (77–96)
	Auslösbar	3	50			
NSE > 33 µg/l Tag 1-3 (n=110)	> 33	46	13	<0.001*	84 (71–92)	76 (63–86)
	< 33	9	42			
NSE Verlauf Tag 1 auf 2 (n=78)	Anstieg	40	5	<0.001*	89 (75–96)	85 (67–94)
	Abfall	5	28			
NSE > 33 µg/l Tag 1-3 und fehlende motorische Antwort (n=110)	Beides	24	3	<0.001*	59 (42–73)	94 (83–98)
	Anders	17	50			
NSE > 41.1 µg/l und S-100B > 0.462 µg/l an Tag 1 (n=113)	Beides	40	2	<0.001*	29 (18–43)	96 (85–99)
	Anders	15	56			

13. Publikation, Vorträge und Poster

Die Daten dieser Doktorarbeit wurden folgend Publiziert oder vorgestellt:

- 2010: freier Vortrag und Poster auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2010 in Wiesbaden
- 2011: Poster auf dem Kongress des European Resuscitation Councils (ERC) 2011 in Porto, Portugal
- 2012: Poster auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) in Köln
- 2013: Publikation in *Resuscitation* als Originalarbeit „NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest“⁵⁷
- 2014: Poster auf der Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin (ANIM) in Hannover
- 2014: freier Vortrag und Poster auf dem Deutschen Anästhesiekongress (DAC) in Leipzig
- 2014: Letter to the editor in *Critical Care Medicine*: „Use of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest: did the physicians know the guidelines?“⁵⁸

Aus den Vorträgen auf den Kongressen und den eigenen Daten wurde die SOP zur Post-Reanimations-Behandlung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV erstellt.

14. Referenzen

1. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S640-56.
2. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
3. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-7.
4. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
5. Böttiger BW, Motsch J, Böhler H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572-8.
6. Fink K, Schwarz M, Feldbrügge L, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2010;14:R104.
7. Fink K, Feldbrügge L, Schwarz M, et al. Circulating annexin V positive microparticles in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2011;15:R251.
8. Omar YG, Massey M, Andersen LW, et al. Sublingual microcirculation is impaired in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013.
9. Ward KR. The post-cardiac arrest microcirculation: More than meets the eye? *Resuscitation* 2013.
10. Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004;22:116-9.
11. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110-6.
12. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation* 1997;95:2610-3.
13. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273-7.
14. Katz LM, Wang Y, Ebmeyer U, Radovsky A, Safar P. Glucose plus insulin infusion improves cerebral outcome after asphyxial cardiac arrest. *Neuroreport* 1998;9:3363-7.
15. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1292-301.

16. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gumnit RJ. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: III. Seizure activity. *Neurology* 1980;30:1292-7.
17. Hazelton JL, Balan I, Elmer GI, et al. Hyperoxic reperfusion after global cerebral ischemia promotes inflammation and long-term hippocampal neuronal death. *J Neurotrauma* 2010;27:753-62.
18. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
19. Lettieri C, Savonitto S, De Servi S, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: early and medium-term outcome. *Am Heart J* 2009;157:569-75.e1.
20. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:612-3.
21. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729-36.
22. Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, Donnino M. Early goal-directed therapy. *Crit Care Med* 2004;32:314-5; author reply 5.
23. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:418-24.
24. Perman SM, Kirkpatrick JN, Reitsma AM, et al. Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia*. *Crit Care Med* 2012;40:719-24.
25. Shoemaker WC, Fleming AW. Resuscitation of the trauma patient: restoration of hemodynamic functions using clinical algorithms. *Ann Emerg Med* 1986;15:1437-44.
26. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). *Int Emerg Nurs* 2010;18:8-28.
27. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305-52.
28. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004;291:870-9.
29. Uray T, Malzer R, Group VHACAH. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation* 2008;77:331-8.
30. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694-8.

31. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2363-6.
32. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der Wetering J, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003;29:189-95.
33. Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49:183-91.
34. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999;30:1598-603.
35. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:165-70.
36. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-6.
37. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation* 2005;64:187-92.
38. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G, Council ER. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67 Suppl 1:S39-86.
39. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
40. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
42. Zandbergen EG, de Haan RJ, Koelman JH, Hijdra A. Prediction of poor outcome in anoxic-ischemic coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:498-501.
43. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
44. Rundgren M, Rosén I, Friberg H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med* 2006;32:836-42.
45. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:274-9.
46. Schuster HP. Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation* 1984;11:141-6.
47. Weil MH, Ruiz CE, Michaels S, Rackow EC. Acid-base determinants of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1985;13:888-92.
48. Derwall M, Stoppe C, Brücken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Crit Care* 2009;13:R58.

49. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:698-701.
50. Fugate JE, Rabinstein AA, Claassen DO, White RD, Wijdicks EF. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2010;13:205-10.
51. Fugate JE, Moore SA, Knopman DS, et al. Cognitive outcomes of patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurology* 2013;81:40-5.
52. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206-12.
53. Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24:672-8.
54. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994;343:1055-9.
55. Snyder BD, Gumnit RJ, Leppik IE, Hauser WA, Loewenson RB, Ramirez-Lassepas M. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: IV. Brainstem reflexes. *Neurology* 1981;31:1092-7.
56. Fugate JE, Wijdicks EF, White RD, Rabinstein AA. Does therapeutic hypothermia affect time to awakening in cardiac arrest survivors? *Neurology* 2011;77:1346-50.
57. Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1382-6.
58. Zellner T, Zellner N, Schopohl J, Angstwurm MW. Use of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest: did the physicians know the guidelines? *Crit Care Med* 2014;42:e545-6.

15. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Angstwurm für seine Unterstützung, seine Geduld und seine sehr geschätzten Anmerkungen, Verbesserungen und Ideen bei der Durchführung der Studie und der Publikation bedanken. Es gibt wenige andere Doktorväter, die ihre Doktoranden so sehr fördern und ihnen so viele Möglichkeiten geben, ihre Arbeit vor einem Fachpublikum vorzustellen. Ebenso möchte ich mich für die vielen sehr interessanten und für meinen Werdegang als Arzt richtungsweisenden Gespräche bedanken, die ich mit ihm führen konnte.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Gärtner und Herrn Prof. Dr. med. Schopohl für die Verbesserungen des Manuskripts und den Zugang zu den Patientendaten bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Rottenkolber vom IBM, die mir wertvollen Rat zu allen statistischen Auswertungen gegeben hat und an Frau Maslov, Frau Huber und Frau Winter, in deren Archiv ich viel Zeit verbrachte.

Tobias Zellner
München, 22.06.2014